

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

AVALIAÇÃO DO RISCO DE ESOFAGITE PÉPTICA ENDOSCÓPICA
EM PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL
APÓS A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*

EDUARDO ANDRÉ OTT

Porto Alegre
2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

AVALIAÇÃO DO RISCO DE ESOFAGITE PÉPTICA ENDOSCÓPICA
EM PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL
APÓS A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*

EDUARDO ANDRÉ OTT

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Porto Alegre
2002

Com carinho para:

Meus pais, Werner Paul Ott e Margot Bertoluci Ott, pelos exemplos de vida.

Minha esposa, Cristina Antonini Arruda, pelo amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss, minha orientadora, pela sua confiança e dedicação. Sua curiosidade científica, admirável capacidade de aceitar desafios e sua satisfação em participar da construção do conhecimento refletem o seu amor à pesquisa.

Ao Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni pelo seu incentivo e entusiasmo. Seu otimismo e confiança na concretização deste projeto contagiaram todos os que dele participaram. Sua criatividade, honestidade e incessante busca de novos conhecimentos o fazem exemplo para todos nós.

Ao Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi, pela participação e viabilização na realização do projeto. Seu vasto conhecimento, sua visão crítica e seu dom de ensinar destacam-no como uma figura ímpar.

Ao Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros, pelo constante incentivo à pesquisa. Sua capacidade científica, sua retidão de caráter e sua dimensão humanística são qualidades admiradas por todos que com ele convivem.

Ao Dr. Ismael Maguilnik, pelos ensinamentos. Sua objetividade e habilidades na gastroenterologia, aliadas à sua constante preocupação com o bem estar daqueles que o cercam, o tornam especial.

Aos demais professores do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela contribuição na minha formação em gastroenterologia.

À professora Maria Inês Schmidt e ao professor Bruce Bartholow Duncan, por terem sido meus primeiros exemplos e incentivadores na área científica.

Aos amigos e colegas, André Castagna Wortmann, Guilherme Becker Sander e Alexandro de Lucena Theil, por terem compartilhado desta caminhada.

Aos acadêmicos de medicina, doutorandos e médicos, Gustavo Somm, Gabriela Eckert, Carlo Cunha, Filipe Santos, Leandro Fritscher, Leandro Oliveira, Simone Beheregaray, Simone Martiotti e Ângela Cristiane da Silva, pela inestimável colaboração na coleta dos dados.

Ao Dr. Diego de Mendonça Uchôa, médico patologista, pela amizade e fundamental colaboração na revisão altamente qualificada de quase 1500 lâminas, sem a qual este trabalho não poderia ter sido finalizado.

Aos patologistas Luis Fernando Rivero e André Cartell, pela colaboração desde o início do projeto.

Ao secretário Fernando Augusto Soares, pela sua dedicação. À sua incansável busca de pacientes deve-se o expressivo número que completaram o estudo.

À Sra. Fátima Schebela Mazzoleni, pela sua participação nos “bastidores” do projeto.

Aos amigos médicos gastroenterologistas contratados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Helenice Pankowski Breyer, Cristina Flores e Ilton Vicente Stella, e residentes, pelo encaminhamento de pacientes, colaboração e paciência para a realização dos exames endoscópicos.

Aos colegas e professores do Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia, pelas sugestões.

Às professoras da Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Marlise Araújo Santos Prates de Lima e Ivone Sartor, pelo suporte técnico.

Ao Dr. Clóvis Sanjar, Sr. Maurel Lobato da Silva, Sr. Vanderlei Pretola e Sr. Gerson Luiz Castro Ortega, pela confiança depositada no projeto e viabilização de parte do apoio financeiro.

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste estudo.

APOIO FINANCEIRO

O projeto recebeu apoio financeiro do:

a) Laboratório Farmacêutico Abbott, através da doação de um aparelho de endoscopia digestiva alta, o qual foi repassado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, possibilitando a realização dos procedimentos não assistenciais. Apoio também foi recebido através do fornecimento dos medicamentos utilizados no protocolo.

b) Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), através do qual foram obtidos os recursos para a aquisição de material de suporte à pesquisa.

c) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através da concessão de bolsa de pesquisa ao autor deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS	XII
RESUMO.....	XIV
ABSTRACT	XVI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 <i>Helicobacter pylori</i>	1
1.1.1 Considerações Gerais e Epidemiologia.....	1
1.1.2 Patogênese e História Natural.....	2
1.1.3 Testes Diagnósticos	5
1.1.4 Tratamento	7
1.2 Doenças Gastrointestinais e Benefícios da Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	8
1.3 Dispepsia Funcional e <i>Helicobacter pylori</i>	9
1.4 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)	11
1.5 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e <i>Helicobacter pylori</i> : Epidemiologia da Associação e Estudos Clínicos.....	15
1.6 <i>Helicobacter pylori</i> como Agente Protetor da DRGE: Mecanismos Postulados ..	18
2. JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO	23
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo Principal.....	24
3.2 Objetivos Secundários.....	24
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	25

4.1 Delineamento	25
4.2 População em Estudo	25
4.3 Cálculo Amostral	25
4.4 Critérios de Inclusão.....	26
4.5 Critérios de Exclusão.....	26
4.6 Avaliação para Elegibilidade, Randomização e Seguimento dos Pacientes	27
4.7 Classificação Histológica de Gastrite e Critérios Diagnósticos de Infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i>	29
4.8 Critérios de Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	31
4.9 Definição de Esofagite Péptica Endoscópica, Gastrite Endoscópica e Hérnia Hiatal Deslizante	31
4.10 Considerações éticas	32
4.11 Análises Estatísticas.....	32
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Aspectos Relacionados à Metodologia do Estudo	49
6.2 Interpretação dos Resultados.....	54
7. CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS	74
APRESENTAÇÕES PRÉVIAS DO ESTUDO.....	82
PERSPECTIVAS FUTURAS	83

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti- <i>Hp</i>	- anticorpo para <i>Helicobacter pylori</i>
Bloqueador-H2	- bloqueador dos receptores histamínicos tipo 2
cagA	- gene codificador da citotoxina
CagA	- citotoxina associada ao gene A
DRGE	- doença do refluxo gastroesofágico
EDA	- endoscopia digestiva alta
EEI	- esfíncter esofágico inferior
ELISA	- Enzyme Linked Immunosorbant Assay
EUA	- Estados Unidos da América
FDA	- Food and Drug Administration
H&E	- hematoxilina – eosina
<i>Hp</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
IBP	- inibidor da bomba de prótons
IgA	- imunoglobulina da classe A
IgG	- imunoglobulina da classe G
IL-8	- interleucina 8
MALT	- tecido linfóide associado à mucosa
PDA _{PG}	- pico de débito ácido após estímulo com Pentagastrina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma dos pacientes ao longo das fases do estudo.

Figura 2: Escore de gastrite corporal (intensidade da inflamação crônica + intensidade da atividade inflamatória) no exame histológico inicial e final dos pacientes que erradicaram o *Hp* (n=35) e dos que permaneceram infectados (n=34). (Dados referentes aos 69 pacientes dos quais foram obtidas amostras da mucosa gástrica corporal).

Figura 3: Escore de gastrite corporal (intensidade da inflamação crônica + intensidade da atividade inflamatória) no exame histológico inicial e final dos pacientes que apresentaram (n=7) e dos que não apresentaram (n=62) esofagite péptica no acompanhamento endoscópico. (Dados referentes aos 69 pacientes dos quais foram obtidas amostras da mucosa gástrica corporal).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas dos 138 pacientes analisados conforme o grupo em estudo.

Tabela 2: Características clínicas e endoscópicas iniciais (pré-tratamento) dos 138 pacientes analisados conforme o grupo em estudo.

Tabela 3: Padrão topográfico histológico da gastrite e características histológicas iniciais (pré-tratamento) da mucosa corporal (avaliadas pelos critérios atualizados de Sydney) dos 69 pacientes submetidos a biópsias da mucosa gástrica antral e corporal conforme o grupo em estudo.

Tabela 4: Taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* conforme o grupo em estudo.

Tabela 5: Padrão topográfico histológico da gastrite (avaliado pelos critérios atualizados de Sydney) no exame final dos pacientes que erradicaram (n=35) e dos que permaneceram infectados (n=34). Dados referentes aos 69 pacientes submetidos a biópsias adicionais da mucosa gástrica corporal.

Tabela 6: Frequência de pirose ao final do período de acompanhamento nos pacientes que erradicaram o *Helicobacter pylori* e nos que permaneceram infectados.

Tabela 7: Esofagite péptica endoscópica (avaliada no 3^o mês e após o 12^o mês de acompanhamento) nos grupos *Hp* erradicado e *Hp* não erradicado (análise por protocolo).

Tabela 8: Esofagite péptica endoscópica (avaliada no 3^o mês e após o 12^o mês de acompanhamento) conforme o grupo em estudo (análise por intenção de tratar).

RESUMO

Em países onde a prevalência do *Helicobacter pylori* (*Hp*) vem declinando, tem-se constatado elevação na incidência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O possível papel protetor do *Hp* na DRGE foi sugerido, mas tem sido questionado na literatura. Na dispepsia funcional, onde o benefício do tratamento do *Hp* é incerto, o risco de desenvolvimento de esofagite péptica é controverso.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o risco de desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica em pacientes com dispepsia funcional doze meses após a erradicação do *Hp*.

Neste ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, foram incluídos 157 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1998 a maio de 2001, nos quais o diagnóstico de dispepsia funcional foi estabelecido (critérios de Roma II). Randomização duplo-cega foi realizada para a utilização de Lansoprazol + antibióticos (grupo antibiótico) ou Lansoprazol + Placebos (grupo controle) por 10 dias.

A erradicação do *Hp* foi estabelecida pelo teste da urease e exame histológico. Esofagite péptica endoscópica foi definida segundo a classificação de Los Angeles por dois endoscopistas "cegos".

A idade média dos pacientes estudados foi de 40,4 anos, dos quais 87% da raça caucasiana. Cento e trinta e oito pacientes completaram o estudo após um período mediano de 14 meses de acompanhamento. A taxa de erradicação do *Hp* foi de 93,4% no grupo antibiótico (71/76) e de 1,6% (1/62) no grupo controle. Diagnósticos endoscópicos de esofagite péptica, todos de intensidade leve (grau A), foram

estabelecidos em 12,5% (9/72) dos pacientes que erradicaram o *Hp* versus 9,1% (6/66) daqueles que permaneceram infectados (risco relativo= 1,38; IC 95%: 0,52 – 3,65).

Os resultados permitem concluir que a erradicação do *Hp* não é fator de risco para o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica nessa população predominantemente caucasiana de dispépticos funcionais.

ABSTRACT

In countries where the prevalence of the *Helicobacter pylori* (*Hp*) has been declining, one has noticed the increase in the incidence of the gastroesophageal reflux disease (GERD). The possible protecting role of the *Hp* in the GERD has been suggested although questioned by the literature. In the functional dyspepsia where the benefit from the *Hp* treatment is uncertain, the risk of reflux oesophagitis is controversial.

The aim of this study was to evaluate the risk of reflux oesophagitis in patients with functional dyspepsia twelve months after the *Hp* eradication.

This randomized, placebo-controlled trial included 157 patients submitted to gastrointestinal endoscopy in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, between January 1998 and May 2001. Functional dyspepsia was diagnosed according to the Rome II criteria. Double-blind randomization was performed to 10 days of Lansoprazole + antibiotics (antibiotic group) or Lansoprazole + Placebos (control group) .

The *Hp* eradication was established by urease test and histological examination. Reflux oesophagitis was defined according to the Los Angeles classification by two "blind" endoscopists.

The average age of the studied patients was 40,4, 87% out of them were of the Caucasian race. One hundred and thirty-eight patients completed the study after an median follow-up period of 14 months. The eradication rate of the *Hp* was of 93,4% in the antibiotic group (71/76) and of 1,6% (1/62) in the control group.

Endoscopic diagnoses of reflux oesophagitis, all of them of mild intensity (grade A), were established in 12,5% (9/72) of the patients who eradicated the *Hp* versus 9,1% (6/66) of those who remained infected (relative risk = 1,38; CI 95%: 0,52 – 3,65).

The results allow concluding that *Hp* eradication is not a risk factor for reflux oesophagitis in this predominantly Caucasian population of functional dyspeptic subjects.

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Helicobacter pylori*

1.1.1 Considerações Gerais e Epidemiologia

O *Helicobacter pylori* (*Hp*) - identificado e descrito pelos pesquisadores australianos Warren e Marshall em 1983 (1) - é uma bactéria microaerófila, gram negativa, espiralada, flagelada, de elevada mobilidade e grande capacidade de produzir urease, que coloniza a mucosa gástrica do estômago, assim como áreas de metaplasia gástrica fora do estômago (2). Estima-se que metade da população mundial esteja infectada pelo *Hp*. A prevalência aumenta com a faixa etária e é inversamente proporcional às condições sócio-econômicas das populações estudadas (3). Verificam-se importantes variações na prevalência da infecção em diferentes países e entre grupos populacionais de um mesmo país. A prevalência do *Hp* é superior a 80% em muitos países em desenvolvimento, contrastando com prevalências de 20 a 50% nos países desenvolvidos (4). Em países em desenvolvimento, a maioria dos indivíduos encontram-se infectados aos dez anos de idade. Por outro lado, nos países desenvolvidos, observa-se uma maior prevalência nos idosos, o que parece ser um “efeito de coorte” e não uma aquisição continuada. Esse efeito é explicado porque gerações mais idosas foram contaminadas com maior frequência na infância, época em que seus países apresentavam piores condições sanitárias (2). No Brasil, embora existam limitados dados epidemiológicos, estima-se que 60 a 70% dos indivíduos

estejam infectados pelo *Hp* (5-8), enquanto que nos EUA a prevalência é de 30 a 40% (3).

A via de aquisição da infecção, embora não completamente elucidada, parece ocorrer através da ingestão oral da bactéria a partir de material gástrico refluído ou vomitado. Menos freqüentemente a aquisição parece ocorrer através de reservatórios de água ou alimentos contaminados. A maior incidência de aquisição anual da infecção na infância deve-se provavelmente à maior probabilidade de exposição à bactéria nessa faixa etária assim como a presença de um sistema imunológico ainda imaturo. A taxa de reinfecção apresenta importantes variações geográficas. Estima-se que nos países desenvolvidos a taxa de reinfecção em adultos seja de 0,3 a 0,5% ao ano (2-4) e de até 15% nos países em desenvolvimento (9,10).

1.1.2 Patogênese e História Natural

O *Hp*, após ingerido, coloniza o epitélio gástrico e sobrevive às condições hostis do meio ácido graças a um conjunto de habilidades e propriedades geneticamente determinadas. Sua admirável capacidade bioquímica de sintetizar a enzima urease, permitindo assim, a conversão do substrato uréia em dióxido de carbono e amônia, gera, ao seu redor, uma “nuvem” tamponante protetora que auxilia sua sobrevivência no meio ácido. Sua morfologia e elevada mobilidade possibilitam sua penetração através da camada de muco em direção às células epiteliais da mucosa gástrica (4).

Moléculas de adesão presentes na superfície externa da membrana bacteriana permitem sua fixação à superfície do epitélio gástrico, induzindo a produção celular de inúmeras citocinas, das quais destaca-se a interleucina 8 (IL-8). Através delas há o

recrutamento inicial de neutrófilos. Complexas interações entre diferentes componentes do sistema imunológico resultam no desenvolvimento de inflamação crônica da mucosa gástrica caracterizada pela presença de linfócitos T e B, plasmócitos, macrófagos e inúmeras citocinas (interleucina-1 β , interleucina-2, interleucina-6 e fator-alfa-de-necrose-tumoral) (4).

A intensidade da resposta inflamatória desencadeada pelo *Hp* depende da cepa bacteriana e das características genéticas do indivíduo infectado. Cepas bacterianas que codificam proteínas a partir de uma região do genoma denominada de “ilha de patogenicidade *cag*” e que, portanto, expressam a citotoxina associada ao gene *A* (*cagA*-positiva) induzem graus mais acentuados de inflamação da mucosa gástrica do que cepas *cagA*-negativas (3). Polimorfismos do gene pró-inflamatório da interleucina-1 β do indivíduo infectado também alteram a resposta inflamatória ao *Hp*, tornando-a mais ou menos intensa (4).

Apesar de o *Hp* gerar uma importante resposta imunológica celular e humoral, o indivíduo infectado, na maioria das vezes, é incapaz de eliminá-lo espontaneamente. Isso ocorre principalmente devido à contínua capacidade do *Hp* em driblar o sistema imunológico através da modificação da estrutura antigênica das suas moléculas de superfície (4).

O curso clínico da infecção é variável e depende de fatores relacionados à bactéria, ao hospedeiro e provavelmente também ao meio ambiente. Embora todos os indivíduos infectados pelo *Hp* desenvolvam inflamação crônica da mucosa gástrica ao exame histológico (infiltrado mononuclear), a imensa maioria não manifesta qualquer sintoma de doença gastrointestinal ao longo da vida. Por outro lado, de 3 a 25% dos

indivíduos infectados desenvolvem, em algum momento, úlcera duodenal ou úlcera gástrica e menos de 1% linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) ou adenocarcinoma gástricos (2,3).

Um dos principais determinantes do desfecho clínico parece ser o padrão topográfico (antral versus corporal) da distribuição do *Hp* na mucosa gástrica (4). As gastrites, segundo normas estabelecidas por patologistas especializados no trato digestivo, em 1990, em Sydney, posteriormente revisadas e atualizadas (11), são classificadas em 1) gastrite predominantemente antral; 2) gastrite predominantemente corporal (a qual mais freqüentemente está associada à etiologia auto-imune); e 3) gastrite (denominada de pangastrite na classificação original de Sydney). A intensidade do infiltrado crônico (células mononucleares) na mucosa gástrica define o padrão topográfico da gastrite. Embora a maioria dos pacientes infectados pelo *Hp* permaneçam assintomáticos, aqueles com gastrite predominantemente antral ou gastrite antral isolada têm maior risco de desenvolver úlcera duodenal. Já os pacientes com gastrite predominantemente corporal apresentam maior risco de desenvolver úlcera gástrica e gastrite atrófica multifocal. Essa última possui potencial evolutivo à metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma gástrico (3,4).

Os fatores determinantes do padrão de distribuição do *Hp* na mucosa gástrica são pouco conhecidos. Sabe-se, entretanto, que a secreção ácida pré-aquisição, a presença de certas proteínas no epitélio gástrico e a cepa bacteriana são importantes. Indivíduos com reduzida secreção ácida pré-infecção são suscetíveis à colonização da mucosa corporal e fúndica (mucosa oxíntica), enquanto indivíduos com secreção ácida elevada sofrem colonização predominantemente antral, gerando, respectivamente, gastrite predominantemente corporal ou predominantemente antral. Indivíduos

normosecretoras apresentam maior probabilidade de desenvolver essa última ou pangastrite (4). A presença de determinadas proteínas, como as associadas ao grupo sanguíneo O, na superfície do epitélio gástrico, pode também determinar a distribuição do *Hp*. Cepas bacterianas *cagA*-positivas (citotoxina associada ao gene A) colonizam mais freqüentemente a mucosa corporal do que as bactérias *cagA* negativas (12).

Em pacientes já infectados, a utilização crônica de inibidores da bomba de prótons leva à redistribuição do *Hp* a partir do antro em direção à mucosa oxíntica (13).

1.1.3 Testes Diagnósticos

Na escolha do método a ser utilizado para a detecção do *Hp*, além da sensibilidade, especificidade e custo, deve-se levar em consideração o contexto clínico (sintomatologia e histórico do paciente) e o objetivo (diagnóstico pré-tratamento versus controle da erradicação após tratamento) (14,15).

Os métodos disponíveis e validados para o diagnóstico do *Hp* podem ser categorizados em dois tipos: testes não invasivos e invasivos. Os não invasivos são aqueles cuja investigação diagnóstica é realizada sem a necessidade da realização de endoscopia digestiva alta. Nessa categoria enquadram-se a sorologia, o teste respiratório da uréia marcada com carbono e a detecção do antígeno fecal.

A sorologia, pelo método ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay), detecta as imunoglobulinas das classes A (IgA) e G (IgG), produzidas em resposta à infecção pelo *Hp*. Anticorpos da classe IgG apresentam acurácia superior ao da classe IgA, com sensibilidade de 85% e especificidade de 79%. Este método apresenta limitações por

não distinguir infecção ativa de infecção prévia, não sendo, portanto, confiável para controle pós-tratamento (14,16).

O teste respiratório da uréia marcada com carbono¹³ ou carbono¹⁴ baseia-se na presença da urease bacteriana, a qual cliva o carbono previamente unido à uréia, identificando-o na molécula de dióxido de carbono expirada. Apresenta sensibilidade e especificidade em torno de 95% (14,15).

A detecção do antígeno fecal, teste recentemente desenvolvido, baseia-se na identificação de antígenos do *Hp* nas fezes através de anticorpos policlonais anti-*Hp*. Apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 93% no diagnóstico pré-tratamento. No controle pós-tratamento apresenta sensibilidade e especificidade de 92,1% e 87,6%, respectivamente (15).

Testes invasivos são realizados a partir da obtenção endoscópica de fragmentos de mucosa gástrica, através dos quais o *Hp* pode ser diagnosticado pelo teste da urease, histologia ou exame cultural (4,14).

Os fragmentos devem ser obtidos da incisura angular e da grande curvatura antral pré-pilórica (17). Na vigência de tratamento com inibidores da bomba de próton é necessária a obtenção de amostra adicional do corpo gástrico.

O teste da urease identifica indiretamente a presença do *Hp* através da produção de amônia. Fragmentos de mucosa gástrica são acondicionados em recipiente contendo uréia e um marcador sensível às mudanças do pH (vermelho fenol). Na presença de urease, a uréia é convertida em amônia, alcalinizando e alterando a cor do meio, tornando-o avermelhado (teste positivo) em períodos de leitura de até 24 horas. Apresenta sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90 e 99%, respectivamente (14).

A histologia permite a visualização direta da bactéria na mucosa gástrica. Colorações especiais onerosas (Genta ou Warthin Starry) atingem uma sensibilidade e especificidade próximas a 100%, mas geralmente são desnecessárias. Colorações rotineiras e usuais, como Hematoxilina & Eosina e Giemsa, apresentam sensibilidade e especificidade superiores a 95%, quando analisadas por patologistas experientes (14,15).

O exame cultural, embora comprove a presença do *Hp*, sendo portanto 100% específico, apresenta baixa sensibilidade e elevado custo devido a sua complexidade técnica (15).

1.1.4 Tratamento

O tratamento para erradicação do *Hp* vem evoluindo desde a sua descoberta. Embora não exista um tratamento ideal, têm-se obtido taxas de erradicação superiores a 85%, com toleráveis efeitos colaterais, utilizando-se diferentes esquemas terapêuticos. A maioria desses esquemas baseia-se na utilização de um inibidor da bomba de prótons (IBP) associado a dois antibióticos (terapia tríplice). Vários esquemas têm sido recomendados pelo Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter pylori* (18), os quais também foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA (4). Um desses esquemas - associação de IBP (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol ou Esomeprazol) 2x ao dia com Claritromicina 500mg 2x ao dia e Amoxicilina 1g 2x ao dia por 7 a 14 dias - é considerado de primeira linha. O Consenso Latino-Americano recomenda seu uso por 10 dias (19).

1.2 Doenças Gastrointestinais e Benefícios da Erradicação do *Helicobacter pylori*

A descoberta do *Hp* na mucosa gástrica revolucionou o conhecimento e o manejo de várias patologias gastroduodenais. Associações têm sido estabelecidas entre a infecção pelo *Hp* e a presença de gastrite crônica (20), doença ulcerosa péptica (21), linfoma MALT (22,23) e adenocarcinoma gástricos (24,25).

A erradicação do *Hp* tem alterado drasticamente a história natural de grande parte dessas patologias. Tal mudança é particularmente evidente na doença ulcerosa péptica. A úlcera péptica, gástrica ou duodenal (nas quais o *Hp* está presente em 60-80% e 90-95%, respectivamente), considerada uma entidade crônica recidivante, pode ser curada, na maioria dos casos, com o tratamento para erradicação do *Hp*. Tal prática reduz significativamente a taxa de recidiva e complicações (sangramento e perfuração) relacionadas a essa doença (26-28). De maneira similar, a erradicação do *Hp* nos portadores de linfoma MALT gástrico de baixo grau, mesmo sem quimioterapia associada, tem sido associada à regressão tumoral em até 70% dos casos (29-31). Apesar de o *Hp* ser considerado um carcinógeno definido (classe I) pela Organização Mundial de Saúde e das crescentes evidências científicas demonstrando a redução do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico em pacientes nos quais o microorganismo foi erradicado (32,33), o custo-benefício do tratamento em massa das populações infectadas não está definido. Sua erradicação tem sido recomendada na população de maior risco de desenvolvimento de neoplasia gástrica (parentes de primeiro grau de casos de neoplasia gástrica, após-resssecção de neoplasia gástrica e presença de gastrite atrófica multifocal) (34).

1.3 Dispepsia Funcional e *Helicobacter pylori*

A dispepsia funcional é definida como a presença de dor e/ou desconforto (caracterizada como saciedade precoce, plenitude, estufamento, náusea ou vômito), persistente ou recorrente, centrados no abdômen superior, associados ou não às refeições, de duração variável, não havendo anormalidades anatômicas ou bioquímicas que justifiquem tais sintomas. A doença acomete em torno de 25% da população mundial, embora apenas uma pequena parcela destes pacientes procure atenção médica. É considerada uma doença crônica caracterizada pela flutuação sintomatológica, intercalando períodos de exacerbação com períodos de remissão. Em torno de 1/3 dos pacientes tornam-se assintomáticos ao longo do tempo, mas a prevalência mantém-se estável devido ao surgimento de um número similar de novos casos. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas manifestações clínicas da dispepsia funcional são multifatoriais, complexos, controversos e de relevância incerta. Disritmias gástricas, relaxamento fúndico inadequado, retardo no esvaziamento gástrico, hipomotilidade antral, hipersensibilidade visceral, alterações hormonais e também aspectos psico-sócio-culturais têm sido implicados na sua patogênese. A contribuição relativa de cada um e/ou de vários desses fatores atuando simultaneamente sofre variações de indivíduo para indivíduo (35).

Segundo critérios de Roma II, o diagnóstico de dispepsia funcional pode ser estabelecido com base na história clínica, exame físico e endoscopia digestiva alta. Outros exames complementares (ecografia abdominal, pHmetria, testes de secreção ácida, etc) não são rotineiramente recomendados. Com a finalidade de tornar as

populações estudadas mais homogêneas e comparáveis, a dispepsia funcional tem sido subdividida em “tipo-úlceras” ou “tipo-dismotilidade”, de acordo com o sintoma predominante. Quando a dor é o principal sintoma dispéptico, a dispepsia é classificada como do “tipo úlcera”. Quando o desconforto (saciedade precoce, plenitude, estufamento, náusea ou vômito) predomina, a dispepsia é classificada como do “tipo dismotilidade”. Na incapacidade de definir o sintoma predominante, a dispepsia é classificada como do tipo “indefinida”. Não existem evidências convincentes de que o subtipo de dispepsia funcional correlacione-se com determinadas alterações fisiopatológicas ou sirva como indicador de resposta a tratamentos específicos. Mesmo assim, inibidores da secreção ácida são rotineiramente prescritos para pacientes com dispepsia do “tipo úlcera” e pró-cinéticos para pacientes com dispepsia do “tipo dismotilidade”. Cabe ressaltar que a resposta sintomática ao placebo varia de 20 a 60% (35).

Apesar de inúmeras pesquisas já efetuadas, permanece controversa a associação epidemiológica entre o *Hp* e a dispepsia funcional, bem como o benefício clínico da erradicação bacteriana no alívio sintomático (36). Estima-se que a prevalência de 30 a 70% de infecção pelo *Hp* nos pacientes com dispepsia funcional seja similar ou levemente maior do que na população em geral (8,37). Recentes ensaios clínicos randomizados duplo-cegos em dispépticos funcionais demonstraram benefício sintomático após a erradicação da bactéria (38-40), mas tais achados não foram confirmados por outros estudos (41-44). Esses resultados conflitantes estimularam a realização de duas importantes meta-análises (45,46), as quais também chegaram a conclusões divergentes. O assunto é controverso a ponto do Consenso Europeu (34) recomendar a erradicação do *Hp* em todos pacientes com dispepsia

funcional, enquanto o Consenso Latino-Americano (19), o Consenso Americano (47) e o Consenso Asiático (48) afirmam não haver dados suficientes para tal prática, devendo cada caso ser individualizado. Diferentes resultados de estudos clínicos, meta-análises e distintas recomendações dos Consensos indicam que, se existe algum benefício sintomático com a erradicação do *Hp* na dispepsia funcional, este benefício deve ser pequeno e de difícil mensuração.

1.4 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

Segundo o Consenso Brasileiro, DRGE é definida como uma desordem crônica relacionada ao fluxo retrógrado de conteúdo gastroduodenal para o interior do esôfago e/ou órgãos adjacentes, resultando em um variável espectro de sintomas, com ou sem lesão tecidual (49). Definição mais ampla é sugerida pelo “Genval Workshop Report” - encontro que reuniu 35 especialistas internacionais em refluxo gastroesofágico em Genval, Bélgica, em 1997: “ DRGE deve incluir todos os indivíduos que estão expostos aos riscos de complicações físicas devido à ocorrência de refluxo gastroesofágico ou que apresentam redução significativa na sua qualidade de vida devido aos sintomas de refluxo, mesmo após adequada informação a respeito da natureza benigna dos seus sintomas” (50).

A patogênese é multifatorial, envolvendo anormalidades da barreira anti-refluxo, deficiência do clareamento esofágico, redução da resistência epitelial esofágica e, possivelmente, anormalidades na acomodação e motilidade gástricas (51).

O esfíncter esofágico inferior (EEI), um dos principais constituintes da barreira anti-refluxo, tem-se mostrado funcionalmente anormal na maioria dos pacientes com

DRGE (52). Tem sido demonstrado que episódios freqüentes e prolongados de relaxamento transitório do EEI, não relacionados à deglutição, constituem-se no principal mecanismo relacionado à DRGE. Tal anormalidade tem sido identificada em até 70% dos pacientes. A hipotonia do EEI e a presença de hérnia hiatal deslizante, embora menos freqüentes, são duas outras anormalidades da barreira anti-refluxo que podem estar envolvidas na patogênese da doença (51).

A remoção e neutralização do conteúdo ácido refluído do estômago para o esôfago, denominado de clareamento esofágico, fenômeno este que ocorre em situações fisiológicas, é um importante mecanismo de proteção contra a DRGE. Anormalidades na peristalse esofágica (menor amplitude das contrações do corpo esofágico e maior número de contrações não propagadas), assim como a redução do volume da saliva, cujo pH usualmente é superior a 6, diminuem a eficácia do clareamento esofágico. Em função dessas alterações, a mucosa esofágica é exposta, por maior tempo, às substâncias lesivas do material refluído (51).

A redução dos fatores relacionados à resistência pré-epitelial (camada de muco e concentração de bicarbonato), epitelial (membrana celular apical, barreiras juncionais e tamponamento extra e intracelular) e pós-epitelial (fluxo sangüíneo) da mucosa esofágica, também, está associada ao surgimento das manifestações clínicas e endoscópicas da DRGE (53). A distensão do fundo gástrico, geralmente decorrente de refeições copiosas, por desencadear relaxamento do EEI via vagal, assim como o retardo do esvaziamento gástrico, também têm sido implicados na fisiopatogenia da DRGE (51).

Embora os fatores predisponentes acima citados sejam necessários para o desencadeamento da DRGE, o mecanismo central no desenvolvimento das

manifestações clínicas, histológicas e endoscópicas da DRGE é o contato do ácido com a mucosa esofágica (53). Através de estudos em animais, têm sido demonstrado que o ácido, isoladamente, é lesivo para o epitélio esofágico quando em pH <1,3. No entanto, a adição de pepsina, substância normalmente presente no material refluído, potencializa significativamente o efeito lesivo do ácido sobre a mucosa esofágica, especialmente em pH de 1,5 a 3 (faixa de pH usual do suco gástrico). Fora da faixa proteolítica, ou seja, em pH >3,5 (valor atingido na maioria dos pacientes em tratamento com Inibidores da Bomba de Prótons), a pepsina, assim como o ácido, tornam-se inócuos ao epitélio esofágico. Os sais biliares conjugados, provenientes do refluxo duodenogástrico, causam dano à mucosa esofágica em pH <2, enquanto que a tripsina e sais biliares não-conjugados somente causam dano em pH entre 6.5 a 8.5 e 7.0 a 8.0, respectivamente (54,55). No entanto, a contribuição destas substâncias no material gastroesofágico refluído, em pacientes não gastrectomizados, é geralmente mínima ou insuficiente para gerar lesão esofágica (56).

Aceita-se, portanto, que a lesão micro ou macroscópica do epitélio esofágico depende da presença de material refluído de conteúdo ácido. No entanto, a secreção gástrica de ácido e pepsina é normal na maioria dos pacientes com DRGE (57), indicando que, embora o ácido seja essencial, a presença dos fatores predisponentes anteriormente referidos são necessários para o desenvolvimento da doença.

A DRGE manifesta-se clinicamente por sintomas típicos (pirose e/ou regurgitação) e/ou atípicos (dor torácica retroesternal, disfagia não obstrutiva, odinofagia, tosse crônica, rouquidão, laringite posterior, asma e pneumonias de repetição).

O diagnóstico, segundo o Consenso Brasileiro, pode ser estabelecido clinicamente em pacientes com sintomas típicos presentes por 1 a 2 meses que ocorram numa frequência de pelo menos duas vezes por semana. Exames complementares (endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica de 24 horas) são geralmente necessários para a confirmação diagnóstica em pacientes com sintomas atípicos (49).

A endoscopia digestiva alta apresenta uma sensibilidade de 50 a 75% para o diagnóstico de DRGE, isto é, até a metade dos pacientes com diagnóstico estabelecido por critérios clínicos ou por pHmetria esofágica de 24 horas podem apresentar resultados endoscópicos normais (49). O achado de esofagite péptica endoscópica, no entanto, quando utilizados critérios objetivos e validados, é suficiente para o diagnóstico de DRGE, sendo atualmente recomendada a classificação endoscópica de Los Angeles (50,58). Histologicamente, a DRGE manifesta-se através de um amplo espectro de alterações que variam desde as mais acentuadas, como destruição epitelial, até as mais sutis, como a expansão da zona basal do epitélio esofágico (59). No entanto, a realização rotineira de biópsia endoscópica da mucosa esofágica não está indicada (50), uma vez que a sensibilidade e a especificidade da histologia para o diagnóstico de DRGE não foram completamente estabelecidas (49), havendo indícios de baixa correlação entre os achados histológicos e o diagnóstico clínico e pH métrico da DRGE (60). A exposição ácida esofágica registrada por pHmetria esofágica de 24 horas tem sido utilizada, mas questionada, como padrão-ouro para o diagnóstico da DRGE. Esse questionamento deve-se a sua importante variabilidade diagnóstica (49). A exposição da mucosa esofágica ao ácido, avaliada por pHmetria esofágica de 24 horas, tem sido descrita como normal em até 25% dos pacientes com esofagite péptica

endoscópica e em até 33% dos pacientes com DRGE diagnosticados clinicamente. A utilização do índice de sintomas, como critério adicional ao registro pHmétrico, aumenta a sensibilidade do método (50).

O manejo da DRGE baseia-se na instituição de medidas comportamentais anti-refluxo e no tratamento farmacológico. Elevação da cabeceira da cama, fracionamento da dieta, redução do peso, interrupção do fumo e de uma série de substâncias potencialmente indutoras de refluxo gastroesofágico é recomendada pelo Consenso Brasileiro (49), mas considerada de eficácia terapêutica questionável por alguns autores (50). O tratamento farmacológico consiste no uso de antiácidos (de eficácia limitada), pró-cinéticos, bloqueadores-H₂ e inibidores da bomba de prótons (IBP), sendo esses últimos a mais eficaz opção farmacológica para o tratamento da DRGE (49,50). A cirurgia anti-refluxo está indicada na falha ao tratamento farmacológico, na impossibilidade financeira de manter o tratamento com IBP e como alternativa aos pacientes jovens que necessitariam tratamento farmacológico continuado (49).

1.5 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e *Helicobacter pylori*: Epidemiologia da Associação e Estudos Clínicos

Estudos epidemiológicos têm demonstrado ampla variação na prevalência de infecção pelo *Hp* em pacientes com e sem DRGE. Análise conjunta dos resultados de vinte e seis desses estudos revelam que a prevalência do *Hp* é discretamente maior nos pacientes sem DRGE (50%), quando comparados a pacientes com DRGE (40%), sugerindo que o *Hp* possa exercer papel protetor na DRGE (61). Nas últimas décadas, principalmente em países ocidentais industrializados, têm-se verificado aumento

significativo na incidência de DRGE, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago distal. Simultaneamente a essas observações, têm-se verificado a redução na prevalência da infecção pelo *Hp*. Não há, no entanto, comprovação da relação causal entre esses fenômenos (62-64).

Estudos clínicos, avaliando os riscos da erradicação do *Hp* nas manifestações da DRGE, são controversos. Labenz, em 1997, época em que predominavam as publicações demonstrando os benefícios da erradicação do *Hp*, descreveu, pela primeira vez, os potenciais malefícios dessa conduta em 460 pacientes acompanhados por um período de três anos. Endoscopias anuais revelaram o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica em 12%, 13% e 26% dos 244 pacientes que erradicaram o *Hp*, no 1º, 2º e 3º anos de seguimento, respectivamente, contra 0%, 7% e 13% dos 216 pacientes que permaneceram infectados. A intensidade da gastrite corporal pré-erradicação, aumento de peso e sexo masculino foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica (65). No entanto, estudo posterior, não confirmou esses achados. Befrits e colaboradores estudaram o risco de desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica em 165 pacientes com úlcera duodenal, dos quais 2/3 erradicaram o *Hp* e 1/3 permaneceu infectado. Ao longo de dois anos de acompanhamento, a detecção de esofagite péptica foi similar (9%) nos dois grupos em estudo (66).

Em relação a pacientes com o diagnóstico de DRGE já estabelecido, dois recentes ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, avaliaram a taxa de recidiva dos sintomas após a erradicação do *Hp*, comparando-a a outros dois grupos de pacientes (com infecção persistente e sem infecção pelo *Hp*). A taxa de recidiva dos sintomas da DRGE foi idêntica nos três grupos em um dos estudos (67) e similar no outro (68). No

entanto, análise do subgrupo de pacientes com esofagite péptica de graus mais leves, desse último estudo, demonstrou que a persistência da infecção antecipou a recidiva sintomática (68).

Recente estudo que avaliou a qualidade de vida relacionada aos sintomas de refluxo gastroesofágico em 48 pacientes com queixas primárias de dispepsia não identificou mudanças significativas nos escores sintomáticos antes e após a erradicação do *Hp* (69).

Publicações em populações de dispépticos funcionais apresentaram resultados divergentes (70,71). Talley, em ensaio clínico randomizado, duplo cego, publicado apenas sob a forma de resumo, não identificou aumento na incidência de pirose, regurgitação e esofagite péptica, um ano após a erradicação do *Hp*, em 133 pacientes com dispepsia funcional, quando comparados a 145 pacientes que utilizaram placebo (70). Por outro lado, Hamada, estudando um grupo heterogêneo de 572 pacientes, dentre os quais 266 apenas com gastrite endoscópica (sem especificação quanto à sintomatologia, mas supostamente submetidos à endoscopia digestiva alta por dispepsia) verificou o desenvolvimento de esofagite (na sua maioria leve, grau A da classificação de Los Angeles) em 15% (20/133) dos pacientes que erradicaram a bactéria versus nenhum caso dos seus controles, pareados por sexo e idade. Duas variáveis foram identificadas como preditivas do risco de desenvolvimento de esofagite péptica após a erradicação do *Hp*: presença de hérnia hiatal deslizante e graus mais acentuados de atrofia corporal pré-tratamento (71).

1.6 *Helicobacter pylori* como Agente Protetor da DRGE: Mecanismos Postulados

Os mecanismos através dos quais o *Hp* poderia exercer papel protetor na DRGE e favorecer o seu desenvolvimento após a erradicação, não são plenamente compreendidos, embora alguns tenham sido postulados e elucidados.

Tem-se demonstrado que a inflamação da mucosa gástrica, mediada pelo *Hp*, pode aumentar ou reduzir a secreção ácida, dependendo da intensidade e do padrão de distribuição do processo inflamatório (72).

Estudos em diferentes grupos de pacientes infectados pelo *Hp* (ulcerosos, dispépticos funcionais e assintomáticos) têm demonstrado elevada secreção ácida quando a bactéria coloniza predominantemente o antro gástrico. Esse aumento é resultado da redução na síntese e/ou bloqueio da liberação de somatostatina pelas células D antrais, gerando, pela perda de seu efeito inibitório sobre as células G, um aumento na síntese de gastrina que, por sua vez, estimula a secreção ácida pelas células parietais da mucosa oxíntica (73-75). Portanto, os pacientes com gastrite predominantemente antral não estariam sob risco de desenvolver esofagite péptica após o tratamento da infecção pelo *Hp*, uma vez que o efeito da erradicação bacteriana é a redução do débito ácido (75,76).

Por outro lado, a colonização ou redistribuição do *Hp* para a mucosa oxíntica, dependendo da intensidade, resultará na redução da secreção ácida (77,78). Feldman e colaboradores estudaram a relação entre as alterações histológicas da mucosa oxíntica e a secreção ácida em 204 indivíduos assintomáticos. Verificaram que o pico de débito ácido após estímulo com Pentagastrina (PDA_{PG}), um dos principais testes de secreção ácida, é significativamente menor nos indivíduos com gastrite crônica ativa

(infiltrado celular mononuclear e neutrocitário) da mucosa oxíntica do que nos indivíduos com histologia normal. O PDA_{PG} nos indivíduos com gastrite crônica ativa da mucosa oxíntica foi de $24,8 \pm 14,0$ mmol/h versus $32,3 \pm 12,0$ mmol/h nos indivíduos com histologia normal. Na presença de atrofia da mucosa oxíntica também verificaram significativo decréscimo da secreção ácida ($\text{PDA}_{\text{PG}} = 6,8 \pm 10,7$ mmol/h). Também constataram a relação inversa entre a intensidade da gastrite crônica ativa da mucosa oxíntica e o PDA_{PG} . Em indivíduos com gastrite leve da mucosa oxíntica o PDA_{PG} foi de 30 mmol/h, com gastrite moderada de 25 mmol/h e com gastrite acentuada de 17 mmol/h, sendo as duas últimas significativamente menores, quando comparadas aos indivíduos com histologia normal (78). A redução na secreção ácida observada, quando há moderado ou acentuado infiltrado inflamatório da mucosa oxíntica, deve-se provavelmente ao efeito inibitório de citocinas locais sobre as células parietais, as quais morfológicamente permanecem normais. Interleucina-1b e fator-alfa-de-necrose-tumoral, cujas sínteses são induzidas pela infecção da mucosa gástrica pelo *Hp*, têm sido implicadas como as principais inibidoras da secreção ácida gástrica (3,77,79). Menor liberação local de histamina na mucosa gástrica, decorrente do processo inflamatório, também tem sido implicada na redução da secreção ácida (80).

Neste sentido, El Serag e colaboradores, em estudo de caso-controle, identificaram a presença de gastrite crônica ativa da mucosa oxíntica como fator protetor da esofagite péptica. Cento e quarenta e oito pacientes sem esofagite (grupo controle) apresentaram graus significativamente mais acentuados de inflamação crônica (infiltrado mononuclear) e atividade inflamatória (infiltrado neutrocitário) da mucosa oxíntica do que os 116 pacientes com esofagite péptica endoscópica. A

presença de gastrite crônica corporal reduziu em 54% (IC95%: 21–73%) o risco de esofagite péptica (81).

Em estudo de caso-controle, Koike e colaboradores verificaram que 105 pacientes com esofagite péptica apresentavam menor intensidade de inflamação crônica e atividade inflamatória da mucosa corporal e maior secreção ácida do que 105 controles sem esofagite (82).

Vicari e colaboradores avaliaram a relação entre diferentes cepas do *Hp* e as alterações histológicas da mucosa oxíntica em 153 pacientes com DRGE (incluindo esôfago de Barrett, displasia e adenocarcinoma) e 57 controles. Verificaram que pacientes infectados por cepas *cagA*-positivas apresentam graus mais intensos de inflamação crônica da mucosa oxíntica e menor prevalência de DRGE e suas complicações do que os pacientes infectados por cepas *cagA*-negativas (83).

A erradicação do *Hp*, nos pacientes com moderado ou acentuado infiltrado inflamatório da mucosa oxíntica, permite o reestabelecimento da secreção ácida. Embora a reversibilidade da atrofia da mucosa oxíntica seja questionada (84,85), ela tem sido descrita após a erradicação do *Hp* (86,87) e contribuiria para o reestabelecimento, ao menos parcial, da secreção ácida.

Vários estudos clínicos têm avaliado as repercussões da erradicação do *Hp* sobre a secreção ácida e a histologia da mucosa oxíntica. Tucci e colaboradores avaliaram as modificações histológicas e fisiológicas, um ano após a erradicação do *Hp*, em 12 pacientes com gastrite atrófica da mucosa oxíntica. Verificaram associação entre a redução dos infiltrados mononuclear e neutrocitário e o aumento na secreção ácida após a erradicação do *Hp*. Redução da atrofia da mucosa corporal foi também observada (87). El-Omar e colaboradores estudaram o efeito da erradicação do *Hp*

sobre a secreção ácida em 16 indivíduos hipoclorídricos (10 dispépticos funcionais e 6 voluntários assintomáticos), definidos como tendo $PDA_{PG} < 15$ mmol/h. Neste grupo de indivíduos, o PDA_{PG} passou de um valor médio de 1.1 mmol/h para 12.6 mmol/h 6 meses após a erradicação do *Hp*. Houve redução significativa da gastrite corporal (tanto da inflamação crônica quanto da atividade inflamatória), mas não da atrofia corporal. Seis destes dezesseis indivíduos relataram espontaneamente o surgimento de pirose após a erradicação, os quais apresentaram um aumento médio do PDA_{PG} (12,6mmol/h) significativamente maior, quando comparados aos indivíduos que não desenvolveram pirose ($PDA_{PG} = 7,5$ mmol/h) (77). Savarino e colaboradores acompanharam 14 pacientes dispépticos com gastrite atrófica multifocal pelo período de um ano. Exames histológicos e pHmetria gástrica de 24 horas realizados no início do estudo, seis e doze meses após a erradicação do *Hp* revelaram uma redução progressiva da inflamação crônica e da atividade inflamatória em paralelo a uma queda significativa do pH intragástrico. Os autores não descreveram o comportamento da atrofia corporal ao longo deste período de seguimento (79). Haruma e colaboradores compararam parâmetros histológicos (escore de gastrite e atrofia corporal) e pHmétricos em 14 pacientes com gastrite atrófica corporal de grau moderado a acentuado antes e após a erradicação do *Hp*. Verificaram melhora significativa de todos os parâmetros histológicos e uma queda significativa do pH médio intragástrico de 5,12 para 2,69 após a erradicação do *Hp*. Três desses pacientes desenvolveram esofagite péptica (88).

Além do efeito do *Hp* sobre a secreção ácida, outros mecanismos relacionados à infecção bacteriana têm sido sugeridos como protetores da DRGE. A amônia, através da sua ação tamponante, poderia proteger a mucosa esofágica dos efeitos lesivos do

ácido gástrico (53,89). No entanto, a quantidade de amônia produzida pelo *Hp* parece ser insignificante, quando comparada à capacidade de secreção ácida gástrica, para gerar mudança clinicamente significativa no pH intragástrico e intraesofágico (79).

Há também uma hipótese de que o *Hp* poderia interferir no tônus do esfíncter esofágico inferior por alterar os níveis séricos de gastrina. A gastrina biologicamente ativa (G-17), produzida predominantemente pelas células G antrais, apresenta a propriedade de elevar o tônus do esfíncter esofágico inferior (59). Sabe-se que pacientes infectados pelo *Hp* apresentam níveis séricos de gastrina significativamente maiores que pacientes não infectados (90) e que a erradicação bacteriana os reduz (77,87). Manes e colaboradores estudaram através de manometria esofágica 50 pacientes com DRGE. Não verificaram diferenças na dinâmica do esfíncter esofágico inferior entre os 24 pacientes com e os 26 sem infecção pelo *Hp* (91), sugerindo não haver diferenças funcionais no EEI entre os pacientes com e os sem infecção pelo *Hp*. Os parâmetros manométricos esofágicos, no entanto, não têm sido sistematicamente avaliados em conjunto com os níveis séricos de gastrina nos períodos pré e após a erradicação do *Hp*.

Os avanços no conhecimento da relação entre o *Hp* e a DRGE são evidentes, embora persista a controvérsia acerca do risco de desenvolvimento de esofagite péptica após a erradicação bacteriana na população de dispépticos funcionais.

2. JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O conhecimento do risco de desenvolvimento de esofagite péptica em dispépticos funcionais após a erradicação do *Hp* é importante na análise do risco-benefício dessa conduta, especialmente considerando-se que o alívio dos sintomas na dispepsia funcional permanece controverso e incerto após a erradicação bacteriana.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar o risco de desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica em pacientes com dispepsia funcional após a erradicação do *Hp*.

3.2 Objetivos Secundários

a) Comparar o processo inflamatório da mucosa gástrica corporal antes e doze meses após a erradicação do *Hp*;

b) Avaliar a associação entre o processo inflamatório da mucosa gástrica corporal e o desenvolvimento de esofagite péptica;

c) Avaliar o efeito da erradicação do *Hp* na frequência de pirose.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Ensaio clínico randomizado, “cego”, controlado com placebo.

4.2 População em Estudo

Pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idades entre 18 e 75 anos, encaminhados por clínicos e gastroenterologistas para a realização de endoscopia digestiva alta, devido à presença de sintomas dispépticos, entre janeiro de 1998 e maio de 2001. Esses pacientes foram prospectivamente acompanhados como integrantes de um amplo protocolo de pesquisa que contempla diversos aspectos da relação entre o *Hp* e a dispepsia funcional.

4.3 Cálculo Amostral

Estimando-se, a partir de dados da literatura (71), o desenvolvimento de esofagite péptica em 15% dos pacientes após um ano da erradicação do *Hp*, fazem-se necessários 126 pacientes (63 pacientes em cada grupo) para obter-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (*Hp* erradicado versus não-erradicado) com intervalo de confiança de 95% e poder estatístico de 80%.

Com base neste cálculo e a fim de suportar uma perda de até 20% ao longo do período de acompanhamento, foram incluídos 157 pacientes neste estudo.

4.4 Critérios de Inclusão

Diagnóstico de dispepsia funcional, segundo critérios de Roma II (35) e demonstração histológica de infecção pelo *Hp* na mucosa gástrica.

4.5 Critérios de Exclusão

Pirose ou regurgitação como sintoma único ou principal associado às queixas dispépticas.

Pesquisa histológica negativa para o *Hp* na mucosa gástrica.

Utilização de antibióticos, inibidores da bomba de prótons, ácido acetil salicílico ou anti-inflamatórios nas 2 semanas antecedentes à endoscopia digestiva alta.

Tratamento prévio para erradicação do *Hp*.

Achados endoscópicos prévios ou atuais que justifiquem a presença de sintomas gastrointestinais, tais como esofagite péptica, esôfago de Barrett clássico ou de segmento curto, doença péptica ulcerosa, neoplasia gastroesofágica, duodenite endoscópica erosiva ou alteração anatômica esôfago-gastro-duodenal cirúrgica.

Manifestações clínicas de doença orgânica (sinais de alerta): anorexia, perda ponderal superior a 10% do peso corporal e exame físico abdominal anormal.

Ausência de sintomas dispépticos nos 30 dias antecedentes à avaliação para a inclusão no estudo.

Uso de medicamentos ou diagnóstico prévio de doenças sistêmicas que reconhecidamente interferem na motilidade do trato gastrointestinal alto e que possam

estar associados aos sintomas dispépticos, tais com diabete mellitus, esclerose sistêmica progressiva e tireoideopatias.

Presença de co-morbidades significativas (hepatopatias avançadas, cardiopatias, nefropatias e neuropatias).

Alergia medicamentosa a algum componente ou similar farmacológico utilizado no protocolo (Lansoprazol, Claritromicina ou Amoxicilina).

Nível intelectual reduzido que inviabilize adequada compreensão dos objetivos do estudo.

Não aceitação em participar do estudo e/ou em assinar o Termo de Consentimento.

4.6 Avaliação para Elegibilidade, Randomização e Seguimento dos Pacientes

Pacientes encaminhados para endoscopia digestiva alta (EDA) conforme descrito no item 4.2 foram submetidos a uma breve entrevista e análise dos seus prontuários, enquanto aguardavam a realização do exame, no Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pacientes que não apresentaram qualquer um dos critérios de exclusão previamente citados foram considerados candidatos à inclusão no protocolo, dependendo, ainda, para sua elegibilidade, do resultado da endoscopia (EDA inicial). Aqueles com achados endoscópicos compatíveis com o diagnóstico de dispepsia funcional foram submetidos a biópsias da mucosa gástrica. Dez dias, em média, após a EDA inicial, os pacientes compareceram ao ambulatório, quando o resultado histológico da pesquisa do *Hp* encontrava-se disponível. Pacientes com resultado positivo tiveram seus critérios de inclusão e

exclusão revisados. O convite para participação no protocolo de pesquisa (Anexo A) foi apresentado verbalmente e por escrito e o termo de consentimento assinado (Anexo B). Os pacientes responderam a um questionário padronizado para obtenção de informações demográficas e clínicas (Anexo C).

Os pacientes foram então randomizados, de maneira duplo-cega, para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo Antibiótico (IBP + Antibióticos): Lansoprazol (OGASTRO[®]) 30 mg 2x ao dia + Amoxicilina (HICONCIL[®]) 1g 2x ao dia + Claritromicina (KLARICID[®]) 500 mg 2x ao dia por 10 dias.
- Grupo Controle (IBP + Placebos): Lansoprazol (OGASTRO[®]) 30 mg 2x ao dia + Placebo 2x ao dia + Placebo 2x ao dia por 10 dias.

O processo de randomização ocorreu em dois momentos. Inicialmente foi gerada, de forma aleatória, por computador, uma lista numérica, definindo os números dos recipientes em que ficariam acondicionados os medicamentos (antibióticos ou placebos). Essa etapa foi realizada por uma equipe de colaboradores não envolvida no atendimento direto aos pacientes. Os recipientes com os medicamentos, já numerados, foram distribuídos seqüencialmente do 1 ao 157 à medida em que os pacientes eram incluídos. Cápsulas padronizadas foram confeccionadas pela Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre para tornar os antibióticos fisicamente indistinguíveis dos placebos.

A utilização de Ranitidina e Domperidona para o alívio dos sintomas dispépticos e de Paracetamol para quadros febris ou de dor em geral foi permitida ao longo do estudo, somente quando necessária, segundo critérios individuais, e registrada pelos pacientes em calendários padronizados.

Os pacientes foram acompanhados clinicamente através de consultas ambulatorias em períodos aproximados de 3, 6 e após 12 meses da inclusão, ocasiões em que o mesmo questionário referente à pirose foi reaplicado. Na consulta do 3º mês foram obtidas as informações referentes aos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados.

Endoscopia digestiva alta foi repetida no 3º mês e a partir do 12º mês (exame final).

Na consulta do 6º mês de acompanhamento, em torno de 40% dos pacientes incluídos foram informados sobre o tratamento recebido e o status do *Hp* (se positivo ou negativo) e portanto perderam o “cegamento”. No entanto, o restante dos pacientes, bem como os pesquisadores que avaliaram os desfechos permaneceram “cegos” até o final do estudo.

4.7 Classificação Histológica de Gastrite e Critérios Diagnósticos de Infecção pelo *Helicobacter pylori*

Amostras endoscópicas da mucosa gástrica foram obtidas da incisura angular e da grande curvatura antral pré-pilórica na EDA inicial, na EDA do 3º mês e no exame final em todos os pacientes. Amostras adicionais da mucosa gástrica corporal (grande

curvatura proximal) foram também obtidas de 69 pacientes incluídos a partir de março de 2000, como explicitado adiante no item 6.1.

As amostras foram coradas pelas técnicas de Hematoxilina & Eosina (H&E) e Giemsa e avaliadas segundo critérios atualizados de Sydney para a classificação das gastrites. A presença de inflamação crônica (baseada na presença de células mononucleares), atividade inflamatória (baseada na presença de neutrófilos), atrofia, metaplasia intestinal e infecção pelo *Hp* foi determinada. A intensidade da inflamação crônica, da atividade inflamatória e da atrofia foi graduada: 0=ausente; 1=leve; 2=moderada e 3=acentuada. O escore de gastrite corporal foi criado somando-se a intensidade da inflamação crônica mais a intensidade da atividade inflamatória da mucosa gástrica corporal, podendo variar, portanto, de zero a seis.

O padrão topográfico histológico da gastrite, segundo as normas de Sydney, foi estabelecido nos pacientes com biópsias disponíveis da mucosa antral e da mucosa corporal. Gastrite predominantemente antral foi definida como a presença de inflamação crônica da mucosa antral com dois níveis de intensidade acima da inflamação crônica da mucosa corporal. Pangastrite foi definida como a presença de inflamação crônica em ambas as regiões gástricas, desde que não houvesse diferença de dois níveis de intensidade entre elas. Gastrite antral isolada foi definida como a presença de inflamação crônica restrita ao antro (11).

Patologistas independentes e desconhecedores de qualquer informação clínica examinaram as biópsias. Todas as biópsias foram inicialmente analisadas por um dos patologistas (AC, LFR ou MIAE) e revisadas por um segundo (DMU). Divergências nos resultados foram resolvidas por um terceiro patologista (AC, LFR ou MIAE), que não havia previamente examinado a biópsia em questão.

4.8 Critérios de Erradicação do *Helicobacter pylori*

A erradicação do *Hp* foi definida como a ausência da bactéria nos fragmentos de mucosa gástrica obtidos endoscopicamente no 3º mês de acompanhamento. Além do exame histológico, baseado nas colorações de H&E e Giemsa, foram obtidas biópsias adicionais da incisura angular e da grande curvatura antral pré-pilórica para a realização do teste rápido da urease (Urease-Free®). A erradicação do *Hp* foi definida pela negatividade de ambos os testes diagnósticos.

Pacientes que erradicaram o *Hp* e apresentaram resultado positivo no exame final (teste da urease ou exame histológico) foram considerados reinfetados.

4.9 Definição de Esofagite Péptica Endoscópica, Gastrite Endoscópica e Hérnia Hiatal Deslizante

A presença de esofagite péptica endoscópica (desfecho do estudo) foi estabelecida no momento das endoscopias do 3º mês e após o 12º mês de acompanhamento por 2 endoscopistas desconhecedores (cegos) do tratamento utilizado pelo paciente e do status do *Hp* (positivo ou negativo). As endoscopias foram realizadas com aparelhos da marca Pentax, modelo EG-2901, tendo-se registrado e armazenado imagens digitalizadas do esôfago distal e da linha Z.

Esofagite péptica foi definida e graduada de acordo com a classificação de Los Angeles (58), que considera esofagite péptica endoscópica como a presença de

solução de continuidade da mucosa esofágica (erosões ou ulcerações), graduada de A a D conforme critérios de gravidade:

Grau A: uma ou mais erosões esofágicas não confluentes com até 5 mm de extensão

Grau B: uma ou mais erosões esofágicas não confluentes com > 5 mm de extensão

Grau C: erosões esofágicas confluentes envolvendo <75% da circunferência do órgão

Grau D: erosões esofágicas confluentes envolvendo $\geq 75\%$ da circunferência do órgão

Os achados endoscópicos foram classificados segundo os critérios de Sydney para as gastrites (92). Hérnia hiatal deslizante foi definida como a presença de pregas gástricas proximais localizadas 2 cm ou mais acima do pinçamento diafragmático.

4.10 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto 95075 – Emenda 1).

4.11 Análises Estatísticas

Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados através de valores absolutos e/ou valores relativos. As variáveis quantitativas foram expressas através de médias e desvios padrões e, quando pertinente, através de medianas e amplitudes interquartis.

Teste X^2 , com correção de Yates para as tabelas dois por dois, e teste exato de Fisher, quando indicado, foram utilizados nas comparações das variáveis qualitativas. Teste t de Student para amostras independentes e Teste U de Mann-Whitney, quando indicado, foram utilizados para a comparação entre as variáveis quantitativas. Valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

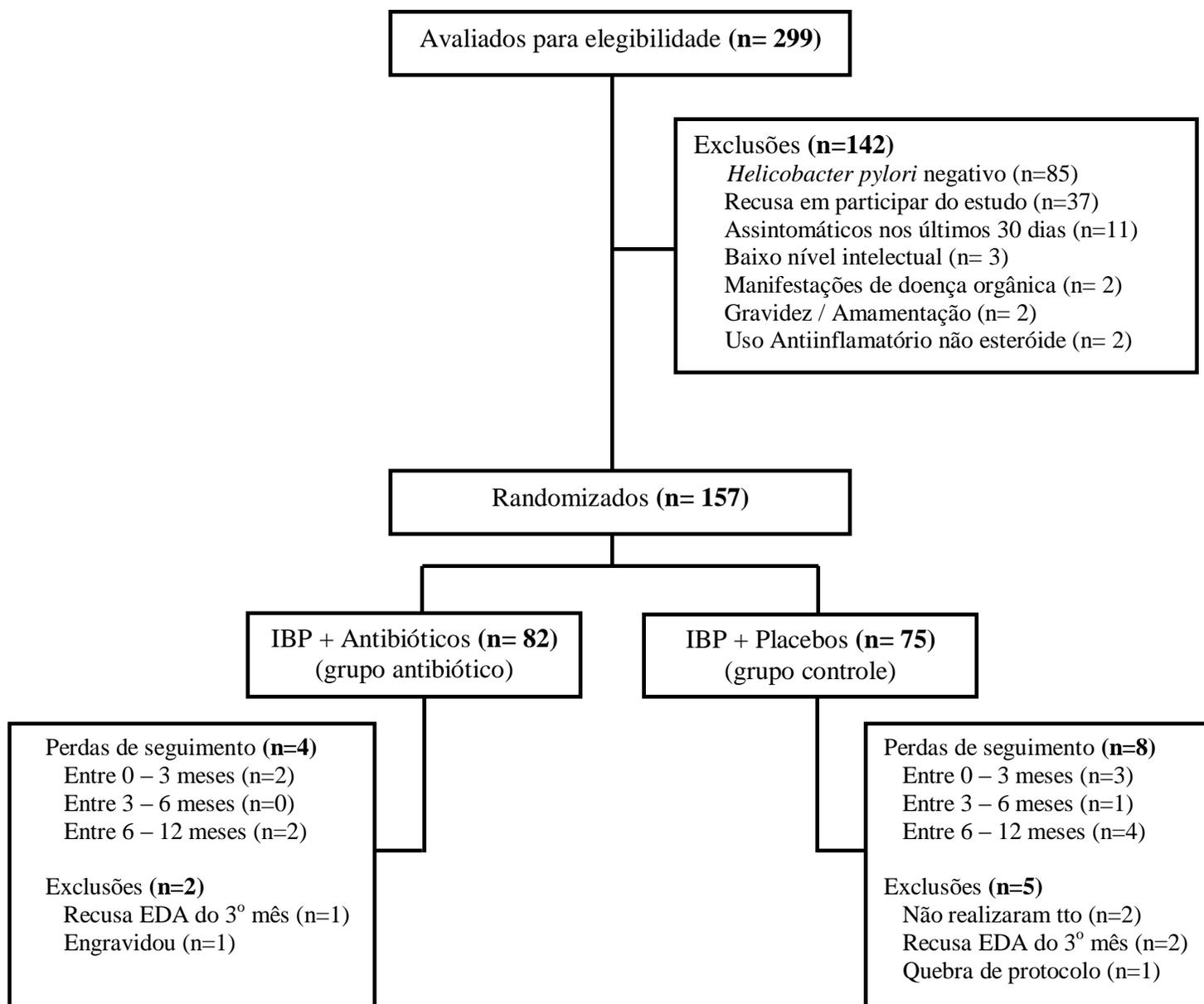
5. RESULTADOS

Duzentos e noventa e nove pacientes foram considerados elegíveis após a realização da EDA inicial (Figura 1), dos quais 142 foram excluídos: 85 por terem apresentado pesquisa histológica negativa para o *Hp*; 37 por recusa em participar do estudo; 11 por estarem assintomáticos em relação aos seus sintomas dispépticos nos últimos 30 dias; 3 por baixo nível intelectual; 2 por manifestações clínicas de doença orgânica (anemia e perda ponderal >10%); uma por estar grávida; uma por estar amamentando e outros dois por terem iniciado o uso de antiinflamatórios não esteróides após a EDA inicial. Assim, 157 pacientes com o diagnóstico de dispepsia funcional foram randomizados. Oitenta e dois pacientes receberam Lansoprazol (IBP) + antibióticos para a erradicação do *Hp* (grupo antibiótico) e setenta e cinco receberam Lansoprazol + placebos (grupo controle).

Cento e trinta e oito (87,9%) dos cento e cinquenta e sete pacientes randomizados completaram o estudo, dos quais 76 pertencentes ao grupo antibiótico e 62 ao grupo controle. Doze pacientes (8 do grupo controle e 4 do grupo antibiótico) abandonaram o estudo (não compareceram às consultas e/ou endoscopias previstas) e outros sete pacientes (5 do grupo controle e 2 do grupo antibiótico) foram excluídos, não tendo havido diferença estatisticamente significativa nos abandonos e exclusões na comparação entre os dois grupos ($p=0,09$). Três exclusões ocorreram por recusa na realização das endoscopias programadas (2 do grupo controle e 1 do grupo antibiótico), duas por não utilização dos medicamentos previstos (grupo controle), uma por ter engravidado durante o acompanhamento (grupo antibiótico) e outra por ter realizado tratamento para erradicação do *Hp* fora do protocolo (grupo controle). A

Figura 1 apresenta a evolução dos pacientes ao longo das fases do estudo segundo normas internacionais para a descrição de ensaios clínicos randomizados (93).

Figura 1. Fluxograma dos pacientes ao longo das fases do estudo.



As características demográficas dos 138 pacientes analisados são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação das médias ou na distribuição das variáveis entre o grupo antibiótico e o grupo controle ($p > 0,1$).

Tabela 1. Características demográficas dos 138 pacientes analisados conforme o grupo em estudo.

	GRUPO ANTIBIÓTICO n= 76	GRUPO CONTROLE n= 62	TOTAL N=138
Idade* (média \pm DP ^a) anos	41,8 \pm 11,8	38,8 \pm 14,2	40,4 \pm 13,0
Sexo* (%)			
Feminino	80,3	77,4	79,0
Masculino	19,7	22,6	21,0
Raça* (%)			
Caucasiana	89,5	83,9	87,0
Negra / Mista	10,5	16,1	13,0
Escolaridade* (%)			
Ensino fundamental incompleto	59,2	60,6	59,9
Ensino fundamental completo	23,7	14,8	19,7
Ensino médio ou superior	17,1	24,6	20,4
Índice de massa corporal^{b*} (média \pm DP)	24,9 \pm 3,8	24,9 \pm 4,2	24,9 \pm 3,9
Tabagismo* (%)			
Não	78,9	83,9	81,2
<20 cigarros/dia	17,2	14,5	15,9
\geq 20 cigarros/dia	3,9	1,6	2,9
Uso de álcool* (%)			
Não	86,8	87,1	87,0
<12 g/dia	9,3	11,3	10,1
12 – 24g/dia	3,9	1,6	2,9

* $p > 0,1$ na comparação das variáveis entre o grupo antibiótico e o grupo controle.

a DP = Desvio Padrão

b Índice de Massa Corporal = peso/altura²

Os aspectos clínicos e endoscópicos iniciais (pré-tratamento) dos 138 pacientes analisados são apresentados na Tabela 2. O uso esporádico ou freqüente de anti-ácidos, pró-cinéticos, anti-eméticos ou bloqueadores-H2 para o alívio dos sintomas dispépticos, no mês antecedente à inclusão no estudo, foi maior no grupo antibiótico do que no grupo controle, embora não tenha atingido diferença estatisticamente significativa ($p=0,06$). Também não houve diferença estatisticamente significativa na comparação das demais variáveis entre o grupo antibiótico e o grupo controle ($p>0,2$).

Tabela 2. Características clínicas e endoscópicas iniciais (pré-tratamento) dos 138 pacientes analisados conforme o grupo em estudo.

	GRUPO ANTIBIÓTICO N= 76		GRUPO CONTROLE n= 62		TOTAL n= 138	
	n	%	n	%	n	%
Dispepsia*						
"Tipo úlcera"	42	(55,3)	42	(67,7)	84	(60,9)
"Tipo dismotilidade"	30	(39,4)	20	(32,3)	50	(36,2)
"Indefinida"	4	(5,3)	-		4	(2,9)
Uso de fármacos**						
Sim	16	(21,0)	5	(8,0)	21	(15,2)
Não	60	(79,0)	57	(92,0)	117	(84,8)
Pirose*						
Ausente	34	(44,7)	32	(51,6)	66	(47,8)
< 1 episódio semanal	8	(10,5)	10	(16,1)	18	(13,0)
>=1 episódio semanal	34	(44,8)	20	(32,3)	54	(39,2)
EDA inicial*						
Normal	40	(52,6)	39	(62,9)	79	(57,2)
Gastrite erosiva	23	(30,3)	13	(21,0)	36	(26,2)
Gastrite enantematosa	13	(17,1)	10	(16,1)	23	(16,6)
Hérnia hiatal deslizante*						
Ausente	74	(97,4)	61	(98,4)	135	(97,9)
Presente	2	(2,6)	1	(1,6)	3	(2,1)

* $p > 0,2$ na comparação das variáveis entre o grupo antibiótico e o grupo controle

** $p = 0,06$ na comparação do uso de fármacos entre o grupo antibiótico e o grupo controle

Amostras da mucosa gástrica antral foram obtidas de todos os 138 pacientes. Amostras adicionais da mucosa corporal foram obtidas de 69 pacientes. A Tabela 3 apresenta o padrão topográfico histológico da gastrite e as características histológicas iniciais (pré-tratamento) da mucosa corporal desses pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação do padrão topográfico da gastrite e nas características histológicas iniciais da mucosa corporal entre os grupos em estudo ($p > 0,2$).

Tabela 3. Padrão topográfico histológico da gastrite e características histológicas iniciais (pré-tratamento) da mucosa corporal (avaliadas pelos critérios atualizados de Sydney) dos 69 pacientes submetidos a biópsias da mucosa gástrica antral e corporal conforme o grupo em estudo.

	GRUPO ANTIBIÓTICO n= 38		GRUPO CONTROLE n= 31		TOTAL n= 69	
	n	%	n	%	n	%
Padrão topográfico da gastrite*						
Pangastrite	36	(95)	31	(100)	67	(97)
Gastrite predominantemente antral	2	(5)	-		2	(3)
Inflamação crônica (mucosa corporal)*						
Ausente	-		-		-	
Leve	26	(68)	21	(68)	47	(68)
Moderada	12	(32)	10	(32)	22	(32)
Atividade inflamatória (mucosa corporal)*						
Ausente	10	(26)	9	(29)	19	(27)
Leve	23	(61)	19	(61)	42	(61)
Moderada	5	(13)	3	(10)	8	(12)
Atrofia (mucosa corporal)*						
Ausente	36	(95)	28	(90)	64	(93)
Leve ^a	2	(5)	3	(10)	5	(7)
Moderada	-		-		-	

* $p > 0,2$ na comparação das variáveis entre o grupo antibiótico e o grupo controle

a Um paciente do grupo controle apresentava também metaplasia intestinal leve.

A taxa de erradicação do *Hp* foi de 93,4% (71/76) no grupo antibiótico e de 1,6% (1/62) no grupo controle. Efeitos colaterais foram significativamente mais freqüentes no grupo antibiótico do que no grupo controle (57,9% versus 25,8%; $p < 0,0001$). Cefaléia, gosto amargo na boca e diarreia foram os efeitos colaterais mais freqüentes. Os dados referentes à erradicação do *Hp* são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* conforme o grupo em estudo.

	GRUPO ANTIBIÓTICO n= 76		GRUPO CONTROLE N= 62		TOTAL n= 138	
	n	%	N	%	n	%
<i>Helicobacter pylori</i>*						
Erradicado	71	(93,4)	1	(1,6)	72	(52,2)
Não erradicado	5	(6,6)	61	(98,4)	66	(47,8)

* $p < 0,0001$ na comparação da erradicação do *Hp* entre o grupo antibiótico e o grupo controle.

O período mediano de acompanhamento, desde a inclusão no estudo até o exame final, no grupo antibiótico, foi de 14 meses, com amplitude interquartil de 12 a 20 meses e no grupo controle de 14,5 meses (amplitude interquartil de 12 a 21 meses).

A taxa de reinfecção pelo *Hp* foi de 2,8% (2/72) ao longo do período de acompanhamento.

O padrão topográfico histológico da gastrite no exame final, dos 69 pacientes com amostra da mucosa corporal, embora tenha apresentado discreta diferença entre o grupo que erradicou o *Hp* e o que permaneceu infectado, não atingiu significância estatística ($p=0,059$). Em 5 pacientes nos quais o *Hp* foi erradicado (grupo antibiótico), a topografia da gastrite alterou-se de pangastrite, no exame inicial, para gastrite antral

isolada no exame final. Os dois pacientes com gastrite predominantemente antral no exame inicial apresentaram pangastrite no exame final (um erradicou o *Hp* e o outro permaneceu infectado por falha terapêutica). Todos os demais pacientes permaneceram com padrão topográfico de pangastrite. Os dados referentes ao padrão topográfico histológico da gastrite no exame final desses 69 pacientes são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Padrão topográfico histológico da gastrite (avaliado pelos critérios atualizados de Sydney) no exame final dos pacientes que erradicaram (n=35) e nos pacientes que permaneceram infectados (n=34). Dados referentes aos 69 pacientes submetidos a biópsias adicionais da mucosa gástrica corporal.

	<i>Hp</i> ERRADICADO n=35	<i>Hp</i> NÃO ERRADICADO n=34	TOTAL n=69
Padrão topográfico da gastrite*	n (%)	n (%)	n (%)
Pangastrite	30 (86)	34 (100)	64 (93)
Gastrite antral isolada	5 (14) ^a	-	5 (7)

* p= 0,059 na comparação do padrão topográfico da gastrite entre os pacientes que erradicaram o *Hp* e os que permaneceram infectados.

^a Pacientes pertencentes ao grupo antibiótico

No exame histológico final verificou-se diferença na intensidade da inflamação crônica e da atividade inflamatória da mucosa gástrica corporal entre os pacientes que erradicaram o *Hp* e os que permaneceram infectados. Esses dados são apresentados na Figura 2, através do escore de gastrite. O escore de gastrite da mucosa corporal no exame histológico inicial (pré-tratamento) foi similar entre os pacientes do grupo “*Hp* Erradicado” ($2,22 \pm 0,94$) e os do grupo “*Hp* Não Erradicado” ($2,08 \pm 0,93$) ($p > 0,2$). No

entanto, no exame final (após tratamento), o escore de gastrite foi de $1,02 \pm 0,61$ nos pacientes que erradicaram o *Hp* (n=35) versus $2,17 \pm 0,96$ nos pacientes que permaneceram infectados (n=34). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

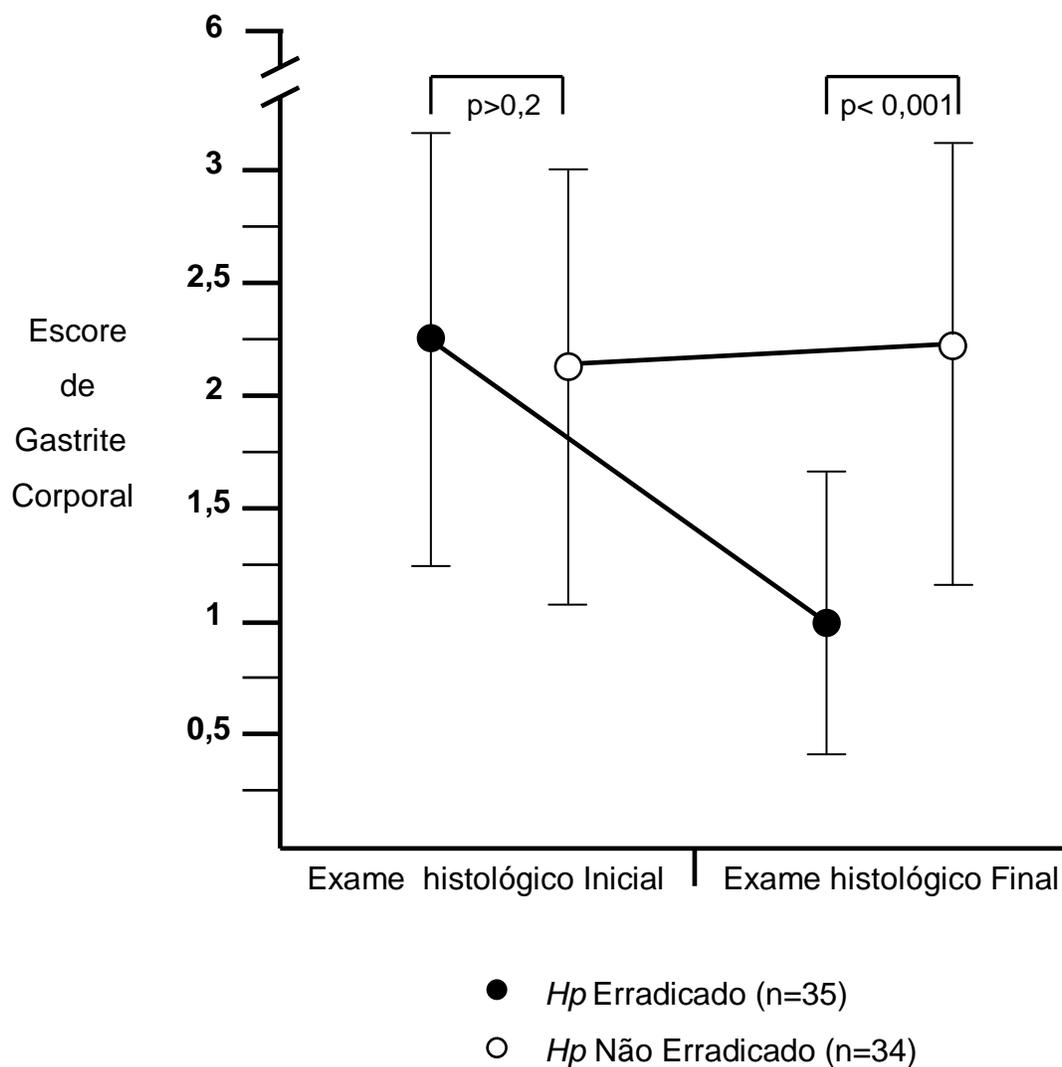


Figura 2. Escore de gastrite corporal (intensidade da inflamação crônica + intensidade da atividade inflamatória) no exame histológico inicial e final dos pacientes que erradicaram o *Hp* (●) (n=35) e dos que permaneceram infectados (○) (n=34). (Dados referentes aos 69 pacientes dos quais foram obtidas amostras da mucosa gástrica corporal).

Atrofia da mucosa corporal, no exame final, foi detectada em apenas dois (um de cada grupo em estudo) dos cinco pacientes com diagnóstico de atrofia da mucosa corporal no exame inicial. Dois outros casos (um de cada grupo) apresentaram atrofia da mucosa corporal no exame final que não estava presente nas amostras histológicas do exame inicial. O achado de metaplasia intestinal descrito no exame inicial de um único paciente foi novamente constatado no exame final.

Ao final do período de seguimento, 70 (51%) dos 138 pacientes estudados relataram pirose nos 30 dias antecedentes à consulta final (após o 12º mês da randomização) em comparação aos 72 (52,2%) da consulta inicial (pré-tratamento). Não houve diferença na frequência de pirose na comparação entre os pacientes que erradicaram o *Hp* e os que permaneceram infectados ($p>0,2$). A Tabela 6 apresenta os dados referentes à frequência de pirose no final do acompanhamento.

Tabela 6. Frequência de pirose ao final do período de acompanhamento nos pacientes que erradicaram o *Helicobacter pylori* e nos que permaneceram infectados.

	<i>Hp</i> ERRADICADO n= 72		<i>Hp</i> NÃO ERRADICADO n= 66		TOTAL n= 138	
	n	%	n	%	n	%
Pirose*						
Ausente	35	(49)	33	(50)	68	(49)
<1 episódio semanal	13	(18)	5	(8)	18	(13)
>=1 episódio semanal	24	(33)	28	(42)	52	(38)

* $p> 0,2$ na comparação da frequência de pirose entre o grupo *Hp* erradicado e o grupo *Hp* não erradicado.

Não houve diferença estatisticamente significativa no uso de medicamentos (Ranitidina e Domperidona) que poderiam proteger contra as manifestações clínicas ou endoscópicas da DRGE entre os pacientes que erradicaram o *Hp* e os pacientes que permaneceram infectados nos meses que antecederam as consultas e as endoscopias de acompanhamento. Trinta e três por cento dos pacientes que erradicaram o *Hp* e trinta e sete por cento dos pacientes que permaneceram infectados fizeram uso regular ou eventual de Ranitidina ou Domperidona nos trinta dias antecedentes à endoscopia do 3º mês ($p>0,2$), enquanto 21% e 13% dos pacientes que erradicaram o *Hp* e que permaneceram infectados, respectivamente, utilizaram esses medicamentos no mês antecedente à consulta final e ao exame final ($p>0,2$).

Quinze casos de esofagite péptica endoscópica (10,9%) foram diagnosticados ao longo do acompanhamento dos 138 pacientes com dispepsia funcional. Todos os casos foram de intensidade leve, grau A da classificação de Los Angeles, 12,5% (9/72) em pacientes que erradicaram o *Hp* e 9,1% (6/66) em pacientes que permaneceram infectados (risco relativo= 1,38; IC 95%: 0,52 – 3,65). Seis casos de esofagite péptica foram diagnosticados na EDA do 3º mês (3 de cada grupo) e nove novos casos, não presentes na endoscopia do 3º mês, foram diagnosticados no exame final (6 casos nos que erradicaram o *Hp* e 3 casos nos que permaneceram infectados). Também não houve diferença estatisticamente significativa, na comparação entre os grupos, de casos de esofagite péptica no 3º mês e no exame final, quando analisadas separadamente ($p>0,2$). A Tabela 7 apresenta os resultados de esofagite péptica endoscópica por protocolo.

Tabela 7. Esofagite péptica endoscópica (avaliada no 3º mês e após o 12º mês de acompanhamento) nos grupos *Hp* erradicado e *Hp* não erradicado (análise por protocolo).

	<i>Hp</i> ERRADICADO n= 72		<i>Hp</i> NÃO ERRADICADO n= 66		TOTAL n= 138	
Esofagite péptica*	n	%	n	%	n	%
Presente ^a	9	(12,5)	6	(9,1)	15	(10,9)
Ausente	63	(87,5)	60	(90,9)	123	(89,1)

* $p > 0,2$ na comparação de esofagite péptica endoscópica entre o grupo *Hp* erradicado e o grupo *Hp* não erradicado.
 a Esofagite péptica presente no exame do 3º mês em 6 pacientes (3 de cada grupo) e no exame final em 9 novos pacientes (6 do grupo *Hp* erradicado e 3 do grupo *Hp* não erradicado).

Na análise por intenção de tratar verificou-se a presença de esofagite péptica em 10,5% (8/76) dos pacientes do grupo antibiótico e em 11,3% (7/62) dos pacientes do grupo controle (risco relativo = 0,93; IC 95%: 0,36 – 2,43). A diferença nos resultados entre a análise dos pacientes que erradicaram o *Hp* (análise por protocolo) da análise dos pacientes do grupo antibiótico (análise por intenção de tratar) deve-se ao fato de que o único paciente do grupo controle que erradicou o *Hp* apresentou esofagite péptica. A Tabela 8 apresenta os resultados analisados por intenção de tratar.

Tabela 8. Esofagite péptica endoscópica (avaliada no 3º mês e após o 12º mês de acompanhamento) conforme o grupo em estudo (análise por intenção de tratar).

	GRUPO ANTIBIÓTICO n= 76		GRUPO CONTROLE n= 62		TOTAL n= 138	
	n	%	n	%	n	%
Esofagite péptica*						
Presente	8	(10,5)	7	(11,3)	15	(10,9)
Ausente	68	(89,5)	55	(88,7)	123	(89,1)

* $p > 0,2$ na comparação da esofagite péptica endoscópica entre o grupo antibiótico e o grupo controle.

a Esofagite péptica presente no exame do 3º mês em 6 pacientes (3 de cada grupo) e no exame final em 9 novos pacientes (5 do grupo antibiótico e 4 do grupo controle).

A disponibilidade de biópsias da mucosa gástrica corporal de 69 pacientes também permitiu comparar as mudanças nos escores de gastrite da mucosa corporal entre 7 pacientes que apresentaram esofagite péptica (4 do grupo grupo antibiótico com *Hp* erradicado e 3 do grupo controle que permaneceram infectados) e 62 pacientes que não apresentaram esofagite (31 de cada grupo). Os escores de gastrite corporal no exame inicial foram similares entre os pacientes que apresentaram esofagite péptica e os que não apresentaram $2,00 \pm 1,15$ versus $2,17 \pm 0,91$ ($p > 0,2$), e mantiveram-se similares, na comparação entre os dois grupos, no exame final, $1,42 \pm 1,13$ versus $1,61 \pm 0,98$ ($p > 0,2$). Os dados são apresentados na Figura 3.

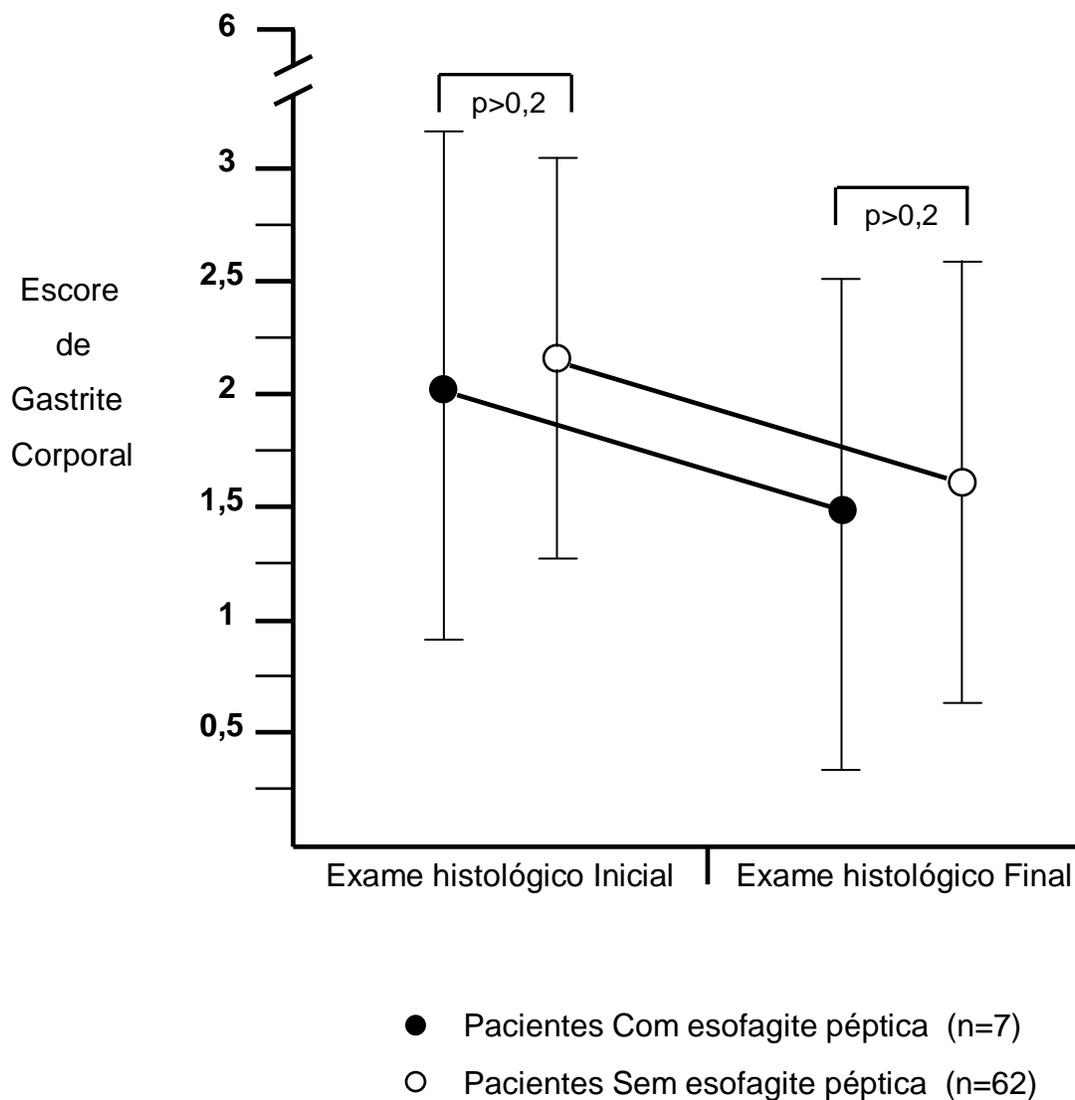


Figura 3. Escore de gastrite corporal (intensidade da inflamação crônica + intensidade da atividade inflamatória) no exame histológico inicial e final dos pacientes que apresentaram (●) (n=7) e dos que não apresentaram (○) (n=62) esofagite péptica no acompanhamento endoscópico. (Dados referentes aos 69 pacientes dos quais foram obtidas amostras da mucosa gástrica corporal).

Subanálises referentes à frequência de pirose e da presença de esofagite péptica endoscópica foram realizadas nos subgrupos de pacientes que perderam o “cegamento” no 6º mês de acompanhamento (n=57) e nos que permaneceram “cegos” até o final do estudo (n=81). Os resultados não foram diferentes entre os dois grupos, não havendo, portanto, diferença em relação aos dados, apresentados em conjunto, dos 138 pacientes.

6. DISCUSSÃO

6.1 Aspectos Relacionados à Metodologia do Estudo

O presente estudo, delineado como ensaio clínico randomizado, cego, controlado com placebo, com elevado número de pacientes para um único centro (monocêntrico), com período de acompanhamento superior a doze meses e pequeno número de perdas, teve como principal objetivo avaliar o risco de desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica em pacientes com dispepsia funcional após a erradicação do *Hp*.

O diagnóstico de dispepsia funcional nos pacientes que constituíram a população em estudo foi estabelecido segundo critérios de Roma II (35), e, portanto, não foram incluídos pacientes com pirose ou regurgitação como único sintoma ou principal sintoma associado às queixas dispépticas. Estudos nessa população de pacientes, utilizando pHmetria esofágica de 24 horas, têm demonstrado, na maioria das vezes, a presença de DRGE (94), justificando, portanto, a não inclusão desses pacientes no presente estudo. Por outro lado, pacientes com critérios diagnósticos bem estabelecidos de dispepsia funcional freqüentemente apresentam pirose como sintoma secundário, sendo, no entanto, desconhecida a proporção desses pacientes que apresentam DRGE (35). A não inclusão no estudo de pacientes com esofagite péptica no exame endoscópico inicial (EDA inicial) exclui uma parcela significativa de pacientes com DRGE (em torno de 50%), embora possa não excluir aqueles com DRGE sem esofagite (49). A não realização de pHmetria esofágica de 24 horas nos pacientes com dispepsia funcional pode ter levado à inclusão de pacientes com sobreposição

(overlap) de dispepsia funcional e DRGE. No entanto, a frequência de pirose no momento da inclusão no estudo, utilizada como indicador clínico da possível presença de DRGE, sobreposta à dispepsia funcional, foi similar entre os pacientes do grupo antibiótico e do grupo controle, não interferindo, portanto, na comparação do desfecho principal (esofagite péptica endoscópica) entre os dois grupos.

Esofagite péptica endoscópica, segundo classificação de Los Angeles, foi escolhida como principal desfecho do estudo devido à objetividade da sua detecção e baixa variabilidade interobservador no seu diagnóstico (58). Embora a esofagite péptica endoscópica estabeleça o diagnóstico em apenas 50% a 75% dos pacientes com DRGE, constitui-se em desfecho de maior impacto clínico, menor subjetividade e variabilidade do que os sintomas, e maior especificidade do que a histologia (49,60). Pirose foi avaliada através da sua frequência, e não pela sua intensidade ou duração, por ser o critério clínico utilizado pelo Consenso Brasileiro para a detecção de DRGE (49).

O diagnóstico de infecção da mucosa gástrica pelo *Hp* foi estabelecido por método sensível e específico (histologia), no qual utilizou-se coloração especial (Giemsa) para a sua detecção. As amostras de mucosa gástrica foram obtidas de regiões do estômago que apresentam, quando avaliadas por patologistas experientes, conforme demonstrado em estudo prévio (17), sensibilidade e especificidade próximas a 100%. No presente estudo cada amostra foi avaliada por dois patologistas experientes, independentes e “cegos” e as eventuais divergências resolvidas por um terceiro. O controle da erradicação do *Hp* seguiu os mesmos princípios acima citados, tendo sido realizado três meses após o tratamento. Esse período de tempo, entre o tratamento e o controle da erradicação, reduz a possibilidade de resultados falsos-

negativos, por permitir o reestabelecimento da densidade bacteriana nos casos de falha terapêutica (2). A adição de um segundo método de controle após o tratamento (teste da urease), também com elevada sensibilidade (14), reduz a probabilidade de resultados falsos-negativos. O predomínio de resultados, no 3º mês de acompanhamento, compatíveis com o tratamento efetuado (93,4% de resultados negativos para o *Hp* nos pacientes que utilizaram antibióticos e 98,4% de resultados positivos nos que utilizaram placebos) e a reprodutibilidade desses, no exame final (após o 12º mês), por observadores desconhecedores dos resultados prévios, asseguram a qualidade dos métodos utilizados (histologia e teste da urease). As divergências são justificadas por falhas terapêuticas na erradicação do *Hp* (6,6%; 5/76), pela erradicação do *Hp* em paciente do grupo controle (1,6%; 1/62) (tabela 4), o qual realizou tratamento com antibióticos para uma suposta doença sexualmente transmissível, e pela ocorrência de reinfecção (2,8%; 2/72).

O escore de gastrite é uma forma prática e freqüente de expressar, de maneira combinada, a inflamação crônica e a atividade inflamatória da mucosa gástrica corporal (65,76,77,82,95). Ambas, conforme demonstrado por Feldmann, dependendo da intensidade, interferem na secreção ácida (78). Os dados referentes à histologia da mucosa antral, relevantes para a secreção ácida, estão contidos nas informações do padrão topográfico histológico da gastrite.

A definição de, no mínimo, doze meses de acompanhamento para o presente estudo foi baseada nos resultados de trabalhos que avaliaram a secreção ácida e/ou a histologia da mucosa gástrica após a erradicação do *Hp* (75-77,79,86,87,95). Esses estudos demonstraram significativa alteração na secreção ácida no 1º mês (75,76) e no 6º e 7º meses (76,77,79,95) após a erradicação do *Hp*, quando comparada aos valores

pré-tratamento. Estudos que realizaram os testes de secreção ácida em dois momentos após a erradicação bacteriana constataram alteração significativa entre o 1º e o 7º mês (76), e não entre o 6º e o 12º mês (79) e o 6º e o 18º mês (77), embora discreta alteração tenha ocorrido. Estudos que avaliaram a evolução da gastrite corporal constataram desaparecimento da atividade inflamatória e redução da inflamação crônica, para intensidade leve, entre o 1º e o 6º mês após a erradicação do *Hp* (76,77,79,95). Houve pequena redução, não significativa, quando a inflamação crônica foi reavaliada, em um desses estudos, aos 12 meses (79). Portanto, embora as principais mudanças na função secretora e na histologia da mucosa gástrica corporal já tenham se estabelecido no 6º mês após a erradicação bacteriana, pequenas mudanças ainda ocorrem até os 12 meses.

As perdas e exclusões de 12,1% (19/157) no presente estudo (Figura 1), no qual pacientes dispépticos foram acompanhados por um período mediano de 14 meses através de quatro consultas e três endoscopias, são consideradas adequadas, uma vez que a literatura aceita, para estudos nesta população, perdas de até 20% (96). Nossas perdas e exclusões são pequenas se comparadas as de outros estudos, nos quais até 30% dos pacientes com dispepsia funcional foram perdidos ao longo de doze meses de acompanhamento (42). Embora tenha ocorrido maior número de perdas e exclusões no grupo controle (17,3%; 13/75) quando comparado ao do grupo antibiótico (7,3%; 6/82), esta diferença não atingiu significância estatística ($p=0,054$). A perda do “cegamento” não influenciou nas diferenças observadas entre o grupo antibiótico e o controle, uma vez que ocorreram duas perdas de pacientes “não cegados” em cada grupo.

O uso de Ranitidina e Domperidona para o alívio dos sintomas dispépticos foi permitido durante o período de acompanhamento. O impedimento do uso de

medicamentos para alívio sintomático da dispepsia, além de não ser ético, seria provavelmente desrespeitado pelos pacientes, os quais as utilizariam sem o conhecimento dos pesquisadores. O uso desses medicamentos pode ter subestimado a frequência de pirose e de esofagite péptica endoscópica ao longo do acompanhamento. No entanto, a comparação dos desfechos entre os dois grupos em estudo não deve ter sido significativamente influenciado, uma vez que o uso desses medicamentos em ambos os grupos foi similar. O uso de IBP por 10 dias nos esquemas terapêuticos de ambos os grupos em estudo é reconhecidamente insuficiente, em função da sua meia vida plasmática, para alterar o resultado de desfechos avaliados três e doze meses após o seu uso.

A perda do “cegamento” no 6^o mês de acompanhamento de 57 dos 138 pacientes estudados, 42,1% (32/76) no grupo antibiótico e 40,3% (25/62) no grupo controle, ocorreu em função de alterações no protocolo de pesquisa. Elaborado inicialmente para acompanhar os pacientes por seis meses, o período foi ampliado para no mínimo doze meses a partir de março de 2000. Nessa data, os cinquenta e sete pacientes referidos já haviam completado o estudo inicialmente previsto e foram convidados, embora já conhecedores do status do *Hp*, a realizar nova consulta e EDA após o 12^o mês da data da inclusão. Os demais 81 pacientes, 12 dos quais já em acompanhamento e outros 69 posteriormente incluídos, permaneceram “cegos” até o final do estudo. A perda do “cegamento” de parte dos pacientes não alterou os desfechos do estudo, como previamente citado nos resultados, mas impede de defini-lo como duplo-cego. No entanto, a denominação de “cego” foi mantida, pois os avaliadores dos desfechos (endoscopistas, patologistas e entrevistadores) mantiveram-se cegos.

Biópsias adicionais da mucosa gástrica corporal foram obtidas dos novos pacientes incluídos (n=69) a partir de março de 2000. Considerando-se que foram obtidas, de forma consecutiva, de todos os pacientes incluídos a partir desta data, supõe-se que seus resultados sejam representativos dos 138 pacientes estudados.

6.2 Interpretação dos Resultados

O presente estudo demonstrou que a erradicação do *Hp* não se constitui em fator de risco para o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica na população de dispépticos funcionais. Pacientes que erradicaram o *Hp* apresentaram esofagite péptica (9/72: 12,5%) em proporção similar aos pacientes que permaneceram infectados (6/66: 9,1%) ($p>0,2$).

Publicações na literatura médica com resultados distintos ao do presente estudo podem ter ocorrido por diferenças nas populações estudadas e/ou por suas falhas metodológicas. Labenz (65) encontrou maior risco de desenvolvimento de esofagite péptica nos pacientes que erradicaram o *Hp* em comparação aos que permaneceram infectados (26% versus 13%), contrariamente ao esperado para pacientes com úlcera duodenal, nos quais observa-se redução na secreção ácida quando da erradicação bacteriana (75,76). A perda do efeito protetor da amônia sobre a mucosa esofágica e o aumento ponderal são argumentos pouco convincentes (79), utilizados pelo autor, para explicar seus achados. Provavelmente eles tenham sido influenciados por falhas metodológicas. Pesquisadores têm atribuído os resultados de Labenz ao fato dos grupos em estudo serem provenientes de diferentes partes da Alemanha (97) e da análise ter sido retrospectiva (64). Uma das explicações mais plausíveis, no entanto,

segundo Malfertheiner (64), é a taxa de 58% de recidiva ulcerosa nos pacientes que não erradicaram a bactéria versus 2,4% nos que erradicaram. A recidiva ulcerosa provavelmente acarretou o uso significativamente maior de medicamentos anti-secretores nos pacientes que não erradicaram o *Hp* em relação aos que erradicaram, protegendo-os, portanto, do desenvolvimento de esofagite péptica. No presente estudo, embora tenha sido permitido o uso de Ranitidina e Domperidona, fato que pode ter subestimado o desenvolvimento de esofagite péptica, o uso foi similar entre os dois grupos em estudo.

O maior risco de desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica após a erradicação do *Hp*, descrito no trabalho conduzido por Hamada (71), provavelmente se deva às características da população estudada. A prevalência inicial (pré-tratamento) de atrofia da mucosa corporal de grau moderado ou acentuado foi significativamente maior (24,8% versus 0%) nos pacientes asiáticos estudados por Hamada do que a encontrada no presente trabalho, no qual predominaram pacientes da raça caucasiana. Recente estudo também encontrou menor prevalência de atrofia da mucosa gástrica corporal numa população caucasiana em relação a uma população asiática (98) e elevada prevalência de atrofia da mucosa corporal foi identificada em outro estudo japonês (33). A prevalência de hérnia hiatal deslizante também foi significativamente maior na população estudada por Hamada em relação à descrita neste trabalho (49,3% versus 2,1%). Ambas as variáveis - presença de hérnia hiatal e intensidade da atrofia corporal - foram identificadas pelo autor como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de esofagite péptica após a erradicação do *Hp*. Não se pode descartar, portanto, que as baixas prevalências dessas duas condições na população

do presente estudo possam ter evitado a ocorrência de maior número de casos de esofagite péptica entre os pacientes que erradicaram o *Hp*.

Além da atrofia corporal, a intensidade do infiltrado mononuclear e polimorfonuclear (gastrite) da mucosa do corpo gástrico, constituem-se fatores determinantes da secreção ácida gástrica e, portanto, podem influenciar no risco de desenvolvimento de esofagite péptica. Feldmann demonstrou que a secreção ácida gástrica é significativamente menor na presença de graus moderados e acentuados de gastrite da mucosa corporal quando comparada a de pacientes com histologia normal. No entanto, gastrite corporal de intensidade leve não compromete significativamente a secreção ácida (78).

Koike demonstrou, numa população japonesa, que quanto mais intensa a gastrite da mucosa corporal, menor é a sua capacidade secretora (82) e juntamente com os estudos de El-Serag e Vicari (81,83) demonstraram que a presença de gastrite corporal, associada ao *Hp*, constitui-se em fator protetor contra as manifestações da DRGE.

Kyzeikova, em estudo prospectivo, demonstrou redução significativa na gastrite da mucosa corporal após a erradicação do *Hp* em pacientes com dispepsia funcional (99). Complementando essas observações, diversos estudos evidenciaram aumento na secreção ácida gástrica decorrente da regressão da gastrite corporal, associada ou não à regressão da atrofia, após a erradicação do *Hp* (77,79,87,88). No entanto, a maioria desses estudos incluíram pacientes com graus moderados ou acentuados de gastrite corporal.

Os resultados do presente estudo demonstraram significativa redução da gastrite corporal (expressos através do escore de gastrite) após a erradicação do *Hp*. O escore

de gastrite corporal inicial (pré-tratamento) caiu de $2,22 \pm 0,94$ para $1,02 \pm 0,61$ após a erradicação do *Hp*, e aumentou de $2,08 \pm 0,93$ para $2,17 \pm 0,96$ nos que permaneceram infectados (figura 2). As diferentes evoluções histológicas observadas entre os dois grupos, no presente estudo, são semelhantes às publicadas na literatura (11,99). No entanto, a baixa intensidade de gastrite corporal pré-tratamento no presente estudo (baixo escore de gastrite inicial), torna pouco provável, baseado no estudo de Felmann (78), que a erradicação bacteriana possa ter gerado importante aumento na secreção ácida. Graus mais intensos de gastrite corporal pré-tratamento seriam necessários, conforme demonstrado por outros autores, para que a erradicação do *Hp* pudesse aumentar a secreção ácida (77-79, 87-88). A redução na intensidade da gastrite corporal (escore de gastrite corporal) observada entre o exame inicial (pré-tratamento) e o exame final (após doze meses do tratamento) foi similar entre os pacientes que apresentaram esofagite (de $2,00 \pm 1,15$ para $1,42 \pm 1,13$) e os que não apresentaram (de $2,17 \pm 0,91$ para $1,61 \pm 0,98$) (figura 3), indicando que a redução na gastrite corporal não influenciou no risco de desenvolvimento de esofagite péptica.

Mesmo supondo que tenha ocorrido aumento da acidez após a erradicação do *Hp* - devido à redução da gastrite corporal ou a perda do efeito tamponante da amônia - seriam necessários outros fatores predisponentes para o desenvolvimento de esofagite péptica: hipotonia do EEI, relaxamentos freqüentes e prolongados do EEI e/ou outros mecanismos previamente comentados. Assim, somente pacientes predispostos, que se encontravam até então protegidos das manifestações da DRGE devido à hipocloridria secundária à infecção pelo *Hp*, desenvolveriam esofagite péptica após a erradicação (72). No entanto, mesmo em populações caucasianas com DRGE

estabelecida e, portanto, com os mecanismos predisponentes presentes, a erradicação do *Hp* não piora a evolução da doença (67,68). Esses dados sugerem que a erradicação do *Hp* não aumenta a acidez gástrica, na maioria desses pacientes, a ponto de alterar a história natural da DRGE.

Os resultados do presente estudo, referentes aos riscos de esofagite péptica e de pirose, após a erradicação do *Hp*, são similares aos de outro estudo realizado em uma população ocidental. Talley, em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, não evidenciou maior risco de esofagite péptica endoscópica em dispépticos funcionais um ano após a erradicação do *Hp*. Assim como no presente estudo, também não verificou alteração na queixa de pirose entre os grupos que erradicaram o *Hp* e os que permaneceram infectados. A publicação dos seus resultados, apenas sob a forma de resumo, impossibilita a comparação dos resultados de outras variáveis (70).

Apesar de não identificar a erradicação do *Hp* como fator de risco, o atual estudo detectou a presença de esofagite péptica endoscópica em 10,9% (15/138) dos pacientes estudados. Esses resultados, pelo menos em parte, podem ser explicados pela provável inclusão de pacientes com sobreposição (overlap) de DRGE e dispepsia funcional, e, eventualmente, pela inclusão de pacientes erroneamente diagnosticados como dispépticos funcionais, nos quais a dor epigástrica é a única manifestação clínica da DRGE (35). A inclusão de alguns pacientes em uso ou que haviam feito uso recente de medicamentos para o alívio dos sintomas dispépticos (exceto IBP) pode, eventualmente, ter “mascarado” a presença de DRGE no exame endoscópico inicial e contribuído para o achado de esofagite péptica ao longo do estudo. No entanto, mesmo analisando apenas os pacientes sem pirose e que não estavam em uso de

medicamentos para dispepsia no momento da inclusão, 8,7% (5/57) apresentaram esofagite péptica ao longo do acompanhamento. Talvez seja necessário, em estudos futuros, a avaliação da presença de sintomas atípicos de DRGE e a realização de pHmetria esofágica de 24 horas para reduzir a inclusão de pacientes com DRGE.

Outros fatores que poderiam ter contribuído para o desenvolvimento de esofagite péptica durante o acompanhamento são menos prováveis. O ganho de peso, sugerido por Labenz, como fator de risco (65), foi similar - média de 1 Kg - entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram esofagite péptica. Variáveis que poderiam interferir no risco de DRGE (59), como o consumo de álcool – relatado por 13% dos pacientes na inclusão e 15% na consulta final - e tabagismo - presente em 18,8% dos pacientes, tanto na inclusão quanto na consulta final – não sofreram variações ao longo do estudo que justifiquem o desenvolvimento de esofagite péptica.

Mudanças comportamentais e alimentares não aferidas e/ou o surgimento de DRGE como parte da história natural dos indivíduos, cuja incidência anual estimada na população em geral é <0,1% (59), são insuficientes para explicar o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica nessa população estudada.

7. CONCLUSÕES

a) A erradicação do *Helicobacter pylori* não é fator de risco para o desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica nessa população de dispépticos funcionais;

b) Há significativa redução do processo inflamatório da mucosa gástrica corporal doze meses após a erradicação do *Helicobacter pylori*;

c) A redução do processo inflamatório da mucosa corporal não está associada ao desenvolvimento de esofagite péptica endoscópica, devendo ser considerado, no entanto, a intensidade predominantemente leve deste processo na população estudada;

d) A erradicação do *Helicobacter pylori* não altera a frequência de pirose nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (Letter). *Lancet* 1983; 1: 1273–4.
2. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 6nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 604–619.
3. Go MF. Review article: Natural History and Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1: 3–15.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* Infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 1175-86.
5. Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EM et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti - H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25: 683–9.
6. Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EM et al. Source of *Helicobacter pylori* infection: Studies in abattoir workers and pigs. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1525–6.
7. Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2201–4.
8. Mazzoleni LE, Francisconi CF, Worthmann AC, Ott EA et al. *Helicobacter pylori* status does not predict the clinical presentation of the functional dyspeptic patient. *Gastroenterology* 1999; 116: G1083 (abstract).

9. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scan J Gastroenterol* 1992; 27: 362–6.
10. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology* 2001; 121: 792-8.
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am j Surg Pathol* 1996; 20: 1161–81.
12. Peek RM, Miller GG et al. Heighttned inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA-positive *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 71: 760–70.
13. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid supressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401–6.
14. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med* 1996; 100 Suppl 5A: 35–41.
15. Vaira D, Gatta L, Ricci C et al. Review article: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1: 16–23.
16. Loy CT, Irwing LM, Katelaris PH et al. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1138–44.

17. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathology diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *Helicobacter pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342–5.
18. Carvalhaes A, Magalhães AFN, Cordeiro F al. Terapêutica e epidemiologia da infecção por “*H. pylori*”: recomendações do primeiro seminário promovido pelo Núcleo Brasileiro para o Estudo do “*Helicobacter pylori*”. *GED* 1997; 16: 99-100.
19. Coelho LGV, León-Barúa R, Quigley EMM et al. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2688–91.
20. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562–6.
21. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 59–69.
22. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo c, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175–6.
23. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma . *N Engl J Med* 1994; 330: 1267– 71.
24. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen, DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–1131.
25. Forman D and the Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359–1362.

26. N.I.H. Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65–9.

27. Walsh JH, Petersen WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. N Engl J Med 1995; 333: 984–1005.

28. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgias A et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc 1995; 41: 1–4.

29. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 575–7.

30. Roggero E, Zucca E, Pinotti G et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122: 767–9.

31. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 1591–4.

32. Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. Gastroenterol Clin N Am 2000; 348: 150–4.

33. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784–9.

34. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori*

infection – The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.

35. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders – functional dyspepsia. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ Thompson WG, Whitehead WE, editors et al. *Rome II – The functional gastrointestinal disorders*. 2nd. Virginia: Degnon Associates; 2000. p. 302–327.

36. Binder HJ. *H. pylori* and nonulcer dyspepsia: not guilty as charged. *Gastroenterology* 1999; 117: 270–2.

37. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. *Am J Med* 1990; 89: 464–9.

38. Gilvarry J, Buckley MJM, Beatti S et al. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 535–40.

39. Mccoll K, Murray L, El-Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 339: 1869–74.

40. Malfertheiner P, Fischbach W, Layer P et al. Elan study proves symptomatic benefit of *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. Program and abstracts of Digestive Disease Week, California 2000: 2421 (Abstract).

41. Blum AL, Talley NJ, O’Morain C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875–81.

42. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106–11.
43. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow-up. *BMJ* 1999; 318: 833–7.
44. Miwa H, Hirai S, Nagahara A et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 317-24.
45. Jaakkimainen L, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 1040–4.
46. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty M. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361–9.
47. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330–8.
48. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1–12.
49. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J et al. Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 241–8.

50. Dent J, Brum J, Fendrick AM, Fennerty MB et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 Suppl 2: 1–16.
51. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastr Hepatol* 1999; 11 Suppl 1: 3-9.
52. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-52.
53. Orlando RC. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defense, dysmotility and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 3-5.
54. Hirshowitz BI. Pepsin and the esophagus. In: Modlin IM editor. *GERD – The last Word?* 1997. p 30–1.
55. McCarthy DM. Acid and the esophagus. In: Modlin IM editor. *GERD – The last Word?* 1997 p 28–9.
56. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-9.
57. Hirschowitz B. A critical analysis, with appropriate controls of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-8.
58. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172–80.

59. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complication. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management. 6nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 498-517.

60. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG et al. Diagnostic value of histology in nonerosive gastroesophageal reflux disease. Gut 1996; 39: 151–4.

61. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease – clinical implications and management. Alim Pharmacol Ther 1999; 13: 117–27.

62. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. Am J Gastroenterol 1998; 93:1800–02.

63. Labenz J, Malfertheimer P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277–80.

64. Malfertheimer P, O'Connor HJ, Genta RM et al. Symposim: *Helicobacter pylori* and clinical risks – focus on gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 Suppl 3: 1–10.

65. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442–7.

66. Befrits R, Sjostedt S, Odman B et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000; 5: 202-6.

67. Moayyedi P, Bardhan C, Toung L et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120–6.

68. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738–42.

69. Laine L, Dhir V. *Helicobacter pylori* eradication does not worsen quality of life related to reflux symptoms: a prospective trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1143-8.

70. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K et al. No increase in reflux symptoms or esophagitis in patients with no-ulcer dyspepsia 12 months after *Helicobacter pylori* eradication. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: A306 (abstract).

71. Hamada H, Haruma M, Mihara M et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 729-35.

72. Dent J. Review article: is *Helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1: 16-21.

73. Smith JTL, Pounder RE, Nwokolo CU, et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects infected with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1990; 31: 522–5.

74. Moss SF, Legon S, Bishop AE et al. Effects of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992; 340: 930–2.

75. El Omar E, Penman ID, Ardill JES et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681–91.
76. Iijima K, Ohara S, Sekine H et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000; 46: 20–6.
77. El-Omar E, Oien K, El-Nujumi A et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15–24.
78. Feldman M, Cryer B, McArthur KE et al. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: A prospective study. *Gastroenterology* 1996; 110: 1043–52.
79. Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 4–8.
80. Feldmann M. Gastric secretion: Normal and Abnormal. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 6nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 587–603.
81. El Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45: 181-5.
82. Koike T, Ohara S, Sekine H et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49: 330-4.

83. Vicari JJ, Peek RM, Falk GE et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 50-7.
84. Genta RM. Atrophy, metaplasia and dysplasia: are they reversible? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 Suppl 3: 324-5.
85. Dixon MF. Prospects for intervention in gastric carcinogenesis: reversibility of gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Gut* 2001; 49: 2-4.
86. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380-6.
87. Tucci A, Biasco G. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis. *N Eng J Med* 1997; 336: 957-8.
88. Haruma K, Mihara M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus – evaluation of 24h pH monitoring. *Alim Pharmacol Ther* 1999; 13: 155-62.
89. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 4: 576-81.
90. Peura D. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med* 1996; 100 Suppl 5: 19-26.
91. Manes G, Esposito P, Lioniello M et al. Manometric and pHmetric features in gastro-oesophageal reflux disease patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 372-7.

92. Castro LP. Sistema Sydney: uma nova classificação das gastrites. GED 1991; 10: 75–82.

93. Moher D, Schulz KF and Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987–91.

94. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner AS. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 1990; 335: 205-8.

95. Koike T, Ohara S, Sekine H et al. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. Alim Pharmacol Ther 2001; 15: 813–20.

96. van Zanten SJOV, Talley NJ, Bytzer P et al. Design of treatment trials for the functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ Thompson WG, Whitehead WE, editors et al. Rome II – The functional gastrointestinal disorders. 2nd. Virginia: Degnon Associates; 2000. p. 577–622.

97. Vakil NB. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. Alim Pharmacol Ther 2002; 16 Suppl 1: 47-51.

98. Chen XY, van Der Hulst RW, Shi Y et al. Comparison of precancerous conditions: atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis among Chinese and Dutch patients. J Clin Pathol 2001; 54: 367-70.

99. Kyzekova J, Mour J. The effect of eradication therapy on histological changes in the gastric mucosa in patients with non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. Prospective randomized intervention study. Hepatogastroenterol 1999; 46: 2048-56.

-
100. Guarner J, Herrera-Goepfert, Mohar A et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney Classification for gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1431–4.

ANEXOS

Anexo A

HCPA – SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA

CONVITE PARA PARTICIPAR DO ESTUDO DA GASTRITE

A gastrite é uma alteração encontrada muito frequentemente pelos gastroenterologistas que fazem endoscopia. Entretanto, não está comprovado cientificamente que a presença de gastrite cause sintomas digestivos.

Vários trabalhos de pesquisa, em diferentes países, demonstraram que os pacientes com gastrite quase sempre possuem uma bactéria presente no estômago, chamada *Helicobacter pylori*. Foi comprovado, que estes pacientes melhoram da gastrite quando tratados com antibióticos que combatem esta bactéria.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre está realizando um trabalho de pesquisa sobre o tratamento da bactéria *Helicobacter pylori* nos pacientes com gastrite. O objetivo principal deste trabalho é observar se o tratamento, além de melhorar a inflamação, melhora os sintomas digestivos desses pacientes.

Prendemos, assim, chegar a conclusões que possivelmente virão a beneficiar os pacientes com gastrite. Para que os resultados da pesquisa possam ser considerados válidos para a população em geral, selecionamos e convidamos um grande número de pacientes (cerca de duzentos).

O resultado do seu exame para esta bactéria foi positivo, podendo assim fazer parte do grupo de pacientes que vão participar desta pesquisa. Se você concordar, o início de sua participação no estudo se dá com a realização de uma entrevista médica para avaliar a presença e a intensidade dos sintomas digestivos, e excluir outras doenças que possam alterar o tratamento. Caso seja incluído entre os participantes, você deverá iniciar o tratamento para combater o *Helicobacter pylori*, com os medicamentos fornecidos hoje. O tratamento é feito com 3 medicações diferentes, que deverão ser tomadas durante 10 dias (2 vezes por dia) – a iniciar-se a partir de amanhã.

Neste tipo de pesquisa, para que se possa conhecer se o tratamento realmente funciona, metade dos pacientes deve receber parte dos medicamentos do grupo PLACEBO (ou seja, cápsulas que não contém a medicação ativa mas que tem a aparência absolutamente igual aos medicamentos com a medicação ativa), e a outra metade receberá antibióticos. É importante lembrar que, para que isto não tenha influência nos resultados, nem o paciente nem o médico que o atenderá terá conhecimento do conteúdo das cápsulas. No final da pesquisa, todos os médicos e pacientes saberão se a bactéria foi eliminada ou não. Dependendo das conclusões do estudo, saberemos se o tratamento realmente está indicado ou não para melhorar os sintomas dos pacientes.

Você deverá evitar o uso de outras medicações durante o período em que estiver participando do estudo (que terá a duração de 12 meses), e caso precisar, deverá avisar os médicos responsáveis (vindo ao ambulatório em qualquer dia, mesmo que você não tenha consulta marcada). Os medicamentos Ranitidina e Domperidona serão liberados para uso, apenas SE NECESSÁRIO, caso você tenha sintomas digestivos no intervalo entre as consultas. Para isso, será distribuído um receituário para todos os pacientes, juntamente com um calendário para a marcação dos dias em que a medicação precisou ser utilizada (observação: orientamos, de preferência, que não seja usada).

Três meses depois de completar o tratamento, você deverá repetir a endoscopia digestiva alta, que avaliará se o tratamento realizado foi eficaz em combater o *Helicobacter pylori*. Depois de mais três meses, você retornará ao ambulatório para uma nova entrevista, que tem como objetivo reavaliar o efeito do tratamento sobre os sintomas digestivos. Em torno de 1 ano após o tratamento você retornará para nova consulta ambulatorial e será agendada nova endoscopia digestiva alta com o objetivo de ser avaliada a presença e o grau de inflamação do estômago (gastrite), do esôfago (esofagite) e a presença da bactéria.

As informações individuais levantadas pela pesquisa são de caráter estritamente confidencial. Os dados coletados serão agrupados e expressos através de resultados numéricos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar os participantes do estudo.

Todas as despesas relacionadas ao custo das medicações, exames diagnósticos e honorários profissionais serão cobertas por verbas próprias do Projeto de Pesquisa, completamente gratuitas para o paciente, que deverá providenciar apenas o seu transporte para as visitas ao Hospital nas ocasiões necessárias.

Caso você quiser retirar-se do estudo durante o seu andamento, terá total liberdade para fazê-lo, sem que isso prejudique a continuidade do seu acompanhamento médico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os médicos responsáveis estão à sua disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Anexo B

HCPA – SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA

PROTOCOLO DE PESQUISA: GASTRITES, ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI E SINTOMAS

G.P.P.G. #

FICHA # _____

PACIENTE _____

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, fui informado dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme especificados em Convite para participar do estudo (em anexo). Recebi informações específicas sobre os procedimentos diagnósticos e tratamento aos quais serei submetido.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa mesmo durante o andamento da mesma.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que todos os custos relacionados a exames diagnósticos e tratamento médico serão cobertos por verbas próprias do Projeto de Pesquisa. Também sei que caso existam gastos adicionais, estão também cobertos pelo orçamento da pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de ____.

Assinatura dos participantes:

PACIENTE

TESTEMUNHA (nos casos especiais)

INVESTIGADOR

ORIENTADOR / COORDENADOR DO PROJETO

Anexo C

DADOS DEMOGRÁFICOS E ITENS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA REVISÃO

NOME: _____

REGISTRO: _____

DATA: ____/____/____ ENTREVISTADOR: _____

SEXO () 1. MASCULINO 2. FEMININO

COR () 1. BRANCO 2. PRETO 3. MISTO 4. OUTROS

PESO REFERIDO: _____ PESO AFERIDO: _____ ALTURA: _____

SITUAÇÃO CONJUGAL () 1. CASADO/AJUNTADO 2. SOLTEIRO 3. VIÚVO/SEPARADO

NATURAL DE: _____

RESIDÊNCIA ATÉ OS 05 ANOS DE IDADE: _____

PROCEDÊNCIA (ONDE MORA ATUALMENTE): _____

ESCOLARIDADE () 1. ANALFABETO 2. PRIMÁRIO INCOMPLETO
3. PRIMÁRIO COMPLETO 4. SECUNDÁRIO 5. SUPERIOR

PROFISSÃO: _____

RENDA FAMILIAR: _____ SALÁRIOS MÍNIMOS

TABAGISMO () 1. SIM 2. NÃO _____ CIGARROS / DIA

USA ÁLCOOL () 1. SIM 2. NÃO _____ GRAMAS / SEMANA

O SR. (A) TOMA CAFÉ PRETO? () 1. SIM () 2. NÃO QUANTO? _____
O SR. (A) TOMA CHIMARRÃO? () 1. SIM () 2. NÃO QUANTO? _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

A) IDADE: _____ (EXCLUÍDOS SE < 18 OU > 75) SIM () NÃO () ----- EXCLUÍDO

B) PRESENÇA DE SINTOMAS DISPÉPTICOS:

PORQUÊ O MÉDICO LHE PEDIU ESTE EXAME?

O QUE O SR / SRA VÊM SENTINDO?

DOR ABDOMINAL SIM () NÃO ()

NÁUSEAS SIM () NÃO ()

VÔMITOS SIM () NÃO ()

INCHAÇO ABDOMINAL SIM () NÃO ()

SACIEDADE PRECOCE SIM () NÃO ()

PIROSE (AZIA) SIM () NÃO ()

↓

SE QUEIXA PRINCIPAL ----- () EXCLUÍDO

SE ÍTENS (a – e) FOREM NÃO () EXCLUÍDO

C) ENDOSCOPIA ATUAL:**NORMAL (OU, NO MÁXIMO, GASTRITE) SIM () NÃO () EXCLUÍDO**

D) TESTE RÁPIDO DA UREASE: () . POSITIVO () NEGATIVO

E) HISTOLOGIA (*Hp*) () POSITIVO () NEGATIVO ----- EXCLUÍDO**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

A) ENDOSCOPIA PRÉVIA ALTERADA: NÃO () SIM () → EXCLUÍDO (EXCETO GASTRITE)

B) USO RECENTE DE AAS, AINE, ATB OU I.B.P.:

- O SR / SRA USOU ALGUM REMÉDIO NESTES ÚLTIMOS 15 DIAS?

NÃO () SIM () ----- QUE TIPO? AAS, AINE, ATB, I.B.P.? SIM () ----- EXCLUÍDO

C) PATOLOGIA ORGÂNICA SEVERA ASSOCIADA:

O SR / SRA TEM ALGUM OUTRO PROBLEMA DE SAÚDE QUE NECESSITE TRATAMENTO OU ACOMPANHAMENTO MÉDICO?

NÃO () SIM () ----- QUE TIPO?

CIRURGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL (EXCETO SE CIRURGIAS ORIFICIAIS),
(COLECISTECTOMIA, APENDICECTOMIA OU POLIPECTOMIA) SIM () ----- EXCLUÍDO

- b) NEOPLASIAS MALÍGNAS SIM () ----- EXCLUÍDO
- c) DOENÇA HEPÁTICA SEVERA (P. EX.: CIRROSE) SIM () ----- EXCLUÍDO
- d) DOENÇA CARDÍACA SEVERA (P. EX.: I.C.C. SEVERA, IAM) SIM () ----- EXCLUÍDO
- e) DOENÇA PULMONAR SEVERA (P. EX.: ASMA E DPOC GRAVE) SIM () ----- EXCLUÍDO
- f) DOENÇA NEUROLÓGICA SEVERA SIM () ----- EXCLUÍDO
- g) DOENÇA REUMATOLÓGICA SEVERA SIM () ----- EXCLUÍDO
- h) DOENÇA HEMATOLÓGICA SEVERA (P. EX.: LEUCEMIAS) SIM () ----- EXCLUÍDO
- i) DOENÇA PSIQUIÁTRICA SEVERA (P. EX.: ESQUIZOFRENIA) SIM () ----- EXCLUÍDO
- j) PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO (P. EX.: SIDA) SIM () ----- EXCLUÍDO

D) PROVÁVEL NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO:

(ETILISTA, DROGADITO, BAIXÍSSIMO NÍVEL INTELECTUAL SIM () → EXCLUÍDO

E) GRAVIDEZ ATUAL: NÃO CABE () SE MULHER NÃO () SIM () → EXCLUÍDO

POTENCIAL CANDIDATO: INCLUÍDO () EXCLUÍDO ()

*** EXPLICAÇÃO SOBRE O TRABALHO (CONSULTE O GUIA DO ENTREVISTADOR S/N)

COMENTÁRIOS OU DÚVIDAS:

QUESTIONÁRIO DE DISPEPSIA E PIROSE

ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NA DISPEPSIA FUNCIONAL

FICHA # _____ ENTREVISTADOR _____

DATA CONSULTA: ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Prontuário n°.: _____

Sexo () 1. masculino 2. feminino Idade: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Endereço 1 _____ Fone 1 _____
_____Endereço 2 _____ Fone 2 _____

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Queixa Principal

Qual o sintoma digestivo que mais lhe incomoda?

1. Dor abdominal 2. Náusea 3. Vômitos 4. Distensão abdominal
5. Saciedade precoce 6. Outros

Fez uso de algum remédio para dor, antiinflamatório, antibióticos ou IBP nos últimos 15 dias? ()

- Fez uso de algum outro remédio no último mês? () Qual? _____

O Sr/Sra. tem apresentado nos últimos três meses... 1. sim 2. não

Dor abdominal, persistente ou recorrente, principalmente na parte superior do abdome? ()

Náuseas? ()

Vômitos? ()

Sensação de distensão (inchaço) abdominal, sem que esta seja visível, e que não esteja relacionada com o tamanho e a quantidade das refeições? ()

Sensação de que o estômago está cheio logo após começar a comer? ()

Com relação aos últimos 30 dias:

Você tem tido:

PIROSE

Qual a intensidade da sensação de azia / queimação nos últimos 30 dias? () (Explicada origem epigástrica irradiada para pescoço/garganta).

0. Ausente 1. Muito leve 2. Leve 3. Moderada 4. Forte 5. Muito forte

sem azia  não poderia ser pior

MEDIDA ESCALA ANÁLOGO-VISUAL DA PIROSE _____ cm

Qual a duração destes episódios nestes períodos? ()

0. Não se aplica 1. Alguns minutos (menos que 30 m) 2. Menor que 2 horas 3. Maior que 2 horas

Com que frequência os Sr./Sra. apresentou esses episódios de azia/queimação nos últimos 30 dias? ()

0. Não se aplica 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

Em que parte do dia o Sr./Sra. costuma sentir azia / queimação? ()

0. Não se aplica 1. Durante o dia 1. Durante a noite 2. De dia e de noite

PONTUAÇÃO TOTAL AVALIAÇÃO DA PIROSE: _____ (Máximo: 14 pontos)

APRESENTAÇÕES PRÉVIAS DO ESTUDO

- a) “Desenvolvimento de esofagite péptica após a erradicação do *Helicobacter pylori* – resultados preliminares”. Apresentação oral na seção de Trabalhos Seleccionados no “IX Gastrosul”, realizado em Porto Alegre-RS, em junho de 2001.

- b) “Esofagite péptica endoscópica após a erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com dispepsia funcional – Ensaio clínico randomizado”. Apresentação de pôster na V Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, realizada no Rio de Janeiro-RJ, em agosto de 2002.

PERSPECTIVAS FUTURAS

a) Os resultados originados deste estudo poderão ser utilizados em projetos futuros que tenham como objetivo quantificar o risco-benefício da erradicação do *Hp* nos pacientes com dispepsia funcional.

b) A realização de estudos que avaliem, em conjunto, a secreção ácida, a dinâmica do EEI e a histologia da mucosa gástrica antes e após a erradicação do *Hp* possibilitará o melhor entendimento da relação entre este microorganismo e a DRGE.

c) Estudos para a identificação de fatores de virulência do *Hp*, dos determinantes genéticos da resposta do hospedeiro e de fatores ambientais que interferem no risco de desenvolvimento de doenças esofagogastroduodenais deverão auxiliar no melhor entendimento das distintas evoluções apresentadas por pacientes infectados pelo *Hp*.